

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VESANOID 10 mg yumuşak jelatin kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir yumuşak jelatin kapsül 10 mg all-trans retinoik asit (tretinoin) içerir.

Yardımcı maddeler:

- 1 kapsül 107.92 mg soya fasulyesi yağı içerir.
- Kapsül kılıfı 1.93-2.94 mg sorbitol (E 420) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak jelatin kapsül.

Kapsüller, turuncu-sarı / kırmızı-kahve olmak üzere iki renklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VESANOID, akut promiyelositik lösemide (APL; FAB sınıflamasında AML-M3) remisyon indüksiyonunda endikedir.

Önceden tedavi edilemeyen hastalar ve standart kemoterapiden sonra nüks yaşayan hastalar (antrasiklin ve sitozin arabinozid veya ona eşdeğer tedaviler) veya herhangi bir kemoterapiye yanıtız kalan hastalar all-trans retinoik asit ile tedavi edilebilirler.

Kemoterapi ile all-trans retinoik asidin kombinasyonu tek başına kemoterapiye kıyasla sağkalımı artırır ve nüks riskini azaltır.

İdame tedavisi halen incelenmektedir ancak idame tedavisi olarak yalnızca all-trans retinoik asit tedavisi gören hastalarda yanıt kaybı bildirilmiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

APL hastalarına oral uygulama yapılırken iki eşit doza bölünmüş olarak günde toplam 45 mg/m²'lik (vücut alanı) doz önerilir. Bu, erişkin dozu olarak yaklaşık 8 kapsüle denk gelir.

Tam remisyona ulaşıncaya kadar tedaviye 30-90 gün devam edilmelidir.

Remisyona ulaşıldıktan sonra hemen antrasiklin ve sitozin arabinozid içeren konsolidasyon kemoterapisine başlanmalıdır ve 5-6 hafta arayla üç tedavi seansı uygulanmalıdır.

All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisine tam doz antrasiklin bazlı kemoterapi eklenmesi ile ilgili güncel tedavi önerileri şunlardır:

- Tanı sırasında veya all-trans retinoik asit ile kemoterapi kombinasyonu uygulandığı zaman lökosit sayısı $> 5 \times 10^9/L$ olan hastaların derhal tedavi edilmesi.
- ATRA tedavisinin 0. gününde lökosit sayısı $< 5 \times 10^9/L$ olan hastalarda ve lökosit sayısı:
Tedavinin 1-6. gününde $\geq 6 \times 10^9/L$ olduğunda,
ve/veya tedavinin 7-10. gününde $\geq 10 \times 10^9/L$ olduğunda,
ve/veya tedavinin 11-28. gününde $\geq 15 \times 10^9/L$ olduğunda ATRA tedavisine tam doz kemoterapi eklenmesi.

Tek başına ATRA ile remisyon olmuşsa, kemoterapiyle beraber uygulanan ATRA dozunda değişiklik yapmaya gerek yoktur.

Uygulama şekli:

Kapsüller su ile yutulmalıdır. Kapsüller çiğnenmemelidir. Kapsüllerin yemekle birlikte veya yemekten kısa bir süre sonra alınması önerilmektedir.

Besinlerin all-trans retinoik asidin biyoyararlanımına etkisi tam olarak bilinmemektedir. Retinoidler sınıfının biyoyararlanımının besinlerle beraber arttığı bilindiğinden all-trans retinoik asidin öğünle beraber veya öğünden kısa bir süre sonra uygulanması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği durumuyla ilgili kapsamlı bilgi olmadığından doz bir önlem olarak 25 mg/m^2 'e azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Tretinoin'in çocuklarda kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

Pediyatrik hastalarda şiddetli toksisite gelişmediği sürece 45 mg/m^2 'lik dozla tedavisi önerilir. Özellikle inatçı başağrısı olan çocuklarda doz azaltılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tretinoin'e, retinoidlere veya bileşimindeki maddelere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).
- Gebelikte kontrendikedir (bkz bölüm 4.6).
- Laktasyonda kontrendikedir (bkz bölüm 4.6).
- Tetrasiklinlerle birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.5).

- A vitamini ile kombine uygulanması kontrendikedir (bkz bölüm 4.5).
- VESANOİD soya fasulyesi yağı içerir, bu sebeple soya yağı veya fıstığa alerjisi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

All-trans retinoik asit hematolojik/onkolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir doktorun sıkı gözetimi altında yalnızca APL hastalarına uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalarda bazen “Retinoik Asit Sendromu” (RAS) ile ilişkili olarak sıklıkla (%75) hiperlökositoz gözlenmiştir. All-trans retinoik asit ile tedavi edilen birçok APL hastasında RAS (bazı klinik çalışmalarda bu oran %25’e varır) bildirilmiştir.

RAS ateş, dispne, akut solunum güçlüğü, pulmoner infiltratlar, hipotansiyon, plevral ve perikardiyal efüzyon, ödem, kilo alımı, karaciğer, böbrek ve çok sayıda organ yetmezliği ile karakterizedir.

Sıklıkla hiperlökositoz ile ilişkilendirilen RAS ölümcül olabilir.

Yalnızca all-trans retinoik asit tedavisi gördüklerinde hiperlökositoz geliştiren hastalarda RAS, lökosit sayısına (WBC) bakılarak ve all-trans retinoik asit tedavisine tam doz antrasiklin bazlı kemoterapi eklenmesiyle önlenabilir. Güncel tedavi önerileri için bölüm 4.2’ye bakınız.

Hastada bu sendroma ait erken belirtiler görüldüğünde deksametazon tedavisi (en çok 3 gün süreyle veya semptomlar tam olarak geçinceye kadar her 12 saatte bir 10 mg) verilmelidir.

Orta düzeyde ve ciddi RAS durumlarında all-trans retinoik asit tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Tedavinin ilk ayında herhangi bir organ sistemini kapsayabilen tromboz (hem venöz hem de arteriyel) riski vardır (bkz bölüm 4.8). Bu nedenle hastaları VESANOİD ve antifibrinolitik ajanlarla (traneksamik asit, aminokaproik asit veya aprotinin gibi) kombine tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (bkz bölüm 4.5).

All-trans retinoik asit kafa-içi hipertansiyon/psödötümör serebriye neden olabilir. Kafa-içi hipertansiyon/psödötümör serebriye neden olduğu bilinen tetrasiklin gibi diğer ajanlarla eş zamanlı kullanım bu riski artırabilir (bkz bölüm 4.5). Bu durum standart medikal pratik doğrultusunda tedavi edilmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda VESANOİD’in geçici olarak kesilmesi düşünülebilir.

Sweet sendromu veya akut febril nötrofilik dermatit kortikosteroid tedavisine önemli ölçüde yanıt verebilir.

Kanama profilaksisi ve enfeksiyonun acil tedavisi gibi akut promiyelositik lösemili hastalara uygulanan destekleyici tedavi tretinoin tedavisi sırasında devam etmelidir. Hastanın hematolojik profili, koagülasyon profili, karaciğer fonksiyon testleri, trigliserit ve kolesterol seviyeleri sık sık izlenmelidir.

Tedavi sırasında hiperkalsemi oluşabileceğinden, serum kalsiyum seviyeleri izlenmelidir.

Mikrodoz progesteron preparatları (minipill) all-trans retinoik asit tedavisi sırasında gebelikten korunmak için yeterli bir yöntem olmayabilir. Hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.(bkz bölüm 4.6)

VESANOİD soya fasulyesi yağı içerir, bu sebeple soya yağı veya fıstığa alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.3).

VESANOİD sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktöz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

All-trans retinoik asit karaciğerdeki P450 sistemi tarafından metabolize edildiğinden bu sistemi indükleyen veya inhibe eden ilaçların bu tedaviyle beraber uygulandığı hastalarda farmakokinetik parametrelerin değişme olasılığı vardır. Karaciğerdeki P450 enzimlerini indükleyen ilaçlar rifampisin, glukokortikoidler, fenobarbital ve pentobarbitaldir. Karaciğerdeki P450 enzimlerini inhibe eden ilaçlar ketokonazol, simetidın, eritromisin, verapamil, diltiazem ve siklosporindir. Bu ilaçlarla beraber kullanımın all-trans retinoik asidin etkinliğini veya toksisitesini artırdığına ilişkin hiçbir veri yoktur.

All-trans retinoik asit ile daunorubisin ve AraC arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir etkileşim olduğuna dair hiçbir veri yoktur.

Traneksamik asit, aminokaproik asit ve aprotinin gibi antifibrinolitik ajanlar:

All-trans retinoik asit ve antifibrinolitik ajanlarla birlikte tedavi edilen hastalarda nadiren fetal trombotik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle bu ajanlarla all-trans retinoik asit birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz bölüm 4.4).

Kafa-içi hipertansiyon / psödotümör serebriye neden olduğu bilinen ajanlar:

All-trans retinoik asit kafa-içi hipertansiyon / psödotümör serebriye neden olabilir. All-trans retinoik asit ve kafa-içi hipertansiyon / psödotümör serebriye neden olduğu bilinen tetrasiklin gibi ajanların eş zamanlı kullanılmamalıdır. (bkz bölüm 4.3).

Kontrendike ilaç ilişkileri

A vitamini:

Diğer retinoidlerde olduğu gibi all-trans retinoik asit A vitamini ile kombine kullanılmamalıdır çünkü A hipervitaminozu sendromu ağırlaşabilir (bkz bölüm 4.3).

Yiyeceklerin tretinoin üzerindeki etkileri henüz karakterize edilmemiştir. Retinoid sınıfı ilaçların biyoyararlanımının yiyeceklerin varlığında arttığı bilindiğinden, tretinoin'in yemeklerle birlikte veya hemen sonrasında alınması tavsiye edilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Aşağıda verilen tüm önlemler hastalığın şiddeti ve tedavinin aciliyeti açısından dikkate alınmalıdır.

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Vesanoid A vitaminine benzeyen bir retinoid içerir, bu nedenle hamile olan veya hamile olma ihtimali olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Tretinoin hamilelik esnasında alındığında ciddi doğum hasarlarına sebep olmaktadır.

All-trans retinoik asit çocuk sahibi olma çağındaki kadın hastalarda yalnızca şu koşullarda uygulanmalıdır:

- Kadın hasta all-trans retinoik asit ile tedavi olurken ve tedavi bittikten sonraki bir ay içinde gebe kalmasının tehlikeleri konusunda doktoru tarafından bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Kadın hasta zorunlu doğum kontrol önlemlerini uygulamaya istekli olmalıdır. All-trans retinoik asit tedavisi görecekle olan ve çocuk sahibi olma potansiyeline sahip her kadının all-trans retinoik asit tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki bir ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri uygulaması zorunludur.
- Tedavi boyunca her ay gebelik testi yapılmalıdır.

Bu önlemlere rağmen all-trans retinoik asit tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten bir ay sonra gebelik geliştiğinde -özellikle de all-trans retinoik asit gebeliğin ilk trimestrinde uygulandığında- fetusta malformasyon riski yüksektir.

Gebelik dönemi

All-trans retinoik asit teratojeniktir. Hastanın durumunun ciddiyeti ve tedavinin aciliyetine bağlı olarak all-trans retinoik asidin faydaları fetal anormallik riskinden fazla olmadığı sürece, bu madde tedavi kesildiği sırada veya kesildikten bir ay sonra gebe olan ve gebe kalma olasılığı olan kadınlarda kontrendikedir. Doz veya tedavi süresinden bağımsız olarak all-trans retinoik asit uygulandığı sırada gebe kalınması durumunda ilaca maruz kalan fetusun deforme doğma riski çok yüksektir .

Laktasyon dönemi

All-trans retinoik asit tedavisine başlandığında emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

Üreme yeteneği üzerine etkileri için bölüm 5.3'e bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VESANOİD ile tedavi edilen hastalarda, özellikle baş dönmesi ve baş ağrısı geliyorsa, araba veya makine kullanma becerisi çok az veya orta derecede bozulabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Önerilen günlük dozda all-trans retinoik asit ile tedavi edilen hastalarda en yaygın karşılaşılan yan etkiler, all-trans retinoik asidin diğer retinoidlere benzer olarak yol açtığı A hipervitaminozu sendromu belirtileri ve semptomlarını içerir.

Retinoik asit sendromu, tretinoin ile tedavi edilen akut promiyelositik lösemi hastalarında çok yaygın oranda görülmüştür. RAS ateş, dispne, akut solunum güçlüğü, pulmoner infiltratlar, hipotansiyon, plevral ve perikardiyal efüzyon, ödem, kilo alımı, karaciğer, böbrek ve çok sayıda organ yetmezliği ile karakterizedir. Sıklıkla hiperlökositoz ile ilişkilendirilen RAS ölümcül olabilir. RAS'ın önlenmesi ve tedavisi ile ilgili bilgiler için bölüm 4.4'e bakınız.

Aşağıda verilen yan etkiler, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Nekrotizan fasiit.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositoz. Özellikle bazofilik farklılaşma ile ilişkili olan, seyrek APL varyant hastalarında, semptomatik hiperhistaminemi ile birlikte veya tek başına seyrek olarak görülen belirgin bazofili bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı.

Bilinmiyor: Hiperkalsemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Konfüzyon, anksiyete, depresyon, uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, kafa-içi basınç artışı, iyi huylu kafa-içi hipertansiyon, baş dönmesi, parestezi.

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay.

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Görme bozuklukları, konjunktiva bozuklukları.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok yaygın: İşitme bozuklukları.

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Aritmi, ödem.

Bilinmiyor: Miyokardiyal enfarktüs.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Yüz kızarması

Bilinmiyor: Çeşitli bölgeleri kapsayan (ör: serebrovasküler olay, miyokardiyal enfarktüs, renal enfarktüs) tromboz olguları (hem venöz hem de arteryel), vaskülit (özellikle deriyi de içine alan vaskülit) (bkz bölüm 4.4).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne, solunum yetmezliği, burunda kuruma, plevra efüzyonu ve astım benzeri sendrom.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Şilit, enflamatuar semptomlarla beraber veya tek başına ağız ve diğer mukoz membranlarda kuruma, bulantı, kusma, karın ağrısı, konstipasyon, diyare, pankreatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kuruma, eritem, döküntü, kaşıntı, aşırı terleme, saç dökülmesi.

Yaygın olmayan: Sweet Sendromu

Bilinmiyor: Akut febril nötrofilik dermatoz, eritema nodosum

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu, kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kemik ağrısı

Bilinmiyor: Kas iltihabı (miyozit)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Renal infarkt.

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Bilinmiyor: Genital ülserasyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Göğüs kafesinde ağrı, ateş, titreme, kırıklık.

Araştırmalar

Çok yaygın: Serum trigliseridleri, kolesterol, kreatinin ve transaminazlarda (ALAT, ASAT) artış.

Bilinmiyor: Histamin düzeyinde artış.

Tedaviye devam etme veya son verme kararı, tedavinin faydasına karşılık yan etkilerin ciddiyeti değerlendirilerek verilmelidir.

Teratojenite: Bölüm 4.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda tretinoin kullanımıyla ilgili bilgiler sınırlıdır. Tretinoinle tedavi edilen çocuklarda toksisite artışı -özellikle de psödötümör serebri artışı- bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

All-trans retinoik asit ile doz aşımı durumunda A hipervitaminozunun geri dönüşlü belirtileri (baş ağrısı, kusma, bulantı, mukokütanöz belirtiler) görülebilir.

Akut promiyelositik lösemide önerilen doz, solid tümörlü hastalarda tolere edilen maksimum dozun dörtte biridir ve çocuklarda tolere edilen maksimum dozun altındadır.

Aşırı doz durumunda spesifik bir tedavi yoktur ancak hastanın özel hematoloji ünitesinde tedavi edilmesi önemlidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar

ATC kodu: L01XX14

Etki mekanizması

All-trans retinoik asit, retinolün doğal bir metabolitidir, doğal ve sentetik analogları kapsayan retinoidler sınıfına dahildir.

All-trans retinoik asit ile yapılan in vitro çalışmalarda, insan miyeloid lösemi hücre dizileri de dahil olmak üzere transforme hemopoetik hücre dizilerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve diferansiyasyon indüksiyonu yaptığı gözlenmiştir.

Akut promiyelositik lösemideki (APL) etki mekanizması bilinmemektedir ancak retinoik asidin alfa-reseptörü PML olarak adlandırılan bir proteinle birleşince değişikliğe uğradığından, bu etkinin all-trans retinoik asidin nükleer retinoik asit reseptörüne (RAR) bağlanmasındaki bir değişikliğe bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

All-trans retinoik asit, A vitamininin endojen bir metabolitidir ve normal olarak plazmada bulunur.

Emilim:

Oral dozları iyi emilir ve normal gönüllülerde, alındıktan 3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. All-trans retinoik asidin emilimi, hastalar arasında ve aynı hastada farklılıklar gösterir.

Dağılım:

Plazmada, all-trans retinoik asit plazma proteinlerine ileri derecede bağlanır. Pik düzeylerinin ardından, plazma konsantrasyonları ortalama 0.7 saatlik bir eliminasyon yarı-ömrü ile düşmeye başlar. 40 mg'lık tek bir dozun ardından, plazma konsantrasyonları 7-12 saat içerisinde endojen düzeylere döner. Çoğul doz uygulamasından sonra herhangi bir birikme gözlenmez ve all-trans retinoik asit vücut dokularında tutulmaz.

Biyotransformasyon:

Oksidasyon ve glukuronidasyon yolu ile metabolize olur. All-trans retinoik asit izomerize edilerek 13-cis retinoik aside ve okside edilerek 4-okso metabolitlerine

dönüştürülür. Bu metabolitlerin yarılanma ömürleri all-trans retinoik aside göre daha uzundur ve birikme gösterebilir.

Devamlı doz uygulaması sırasında plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkabilen belirgin azalışın, klerensi artırıp oral dozlardan sonraki biyoyararlılığı azaltan sitokrom P-450 enziminin indüksiyonuna bağlı olması olasıdır.

Eliminasyon:

Oksidasyon ve glukuronidasyon yolu ile oluşan metabolitlerin böbrekler tarafından atılması başlıca eliminasyon yoludur (%60).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık hakkında bilgi mevcut değildir.

Hali hazırda, ATRA ve daunorubisin arasında etkileşim olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için gereken doz ayarlamaları henüz araştırılmamıştır. Önlem olması açısından, doz günde 25 mg/m²'ye düşürülebilir (bkz bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tretinoin'in hayvanlara oral yolla verilmesi, bu maddenin araştırılan tüm türlerde çok düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir.

Deneysel hayvan çalışmalarında araştırılan tüm türlerde oral yolla verilen tretinoin'in akut toksisitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Uygulamadan uzun bir süre sonra sıçanlarda, doza ve zamana bağlı kemik matriks dissolüsyonu, eritrosit sayımında düşüş ile böbrek ve testislerde toksik değişiklikler görülmüştür.

Köpeklerde çoğunlukla spermatogenez ve kemik iliği hiperplazisi görülmüştür.

Tretinoin'in majör metabolitleri (4-okso-tretinoin, isotretinoin ve 4-okso-isotretinoin), insan lösemik hücrelerinin (HL-60) diferansiyasyonunu başlatmada, tretinoin'e göre daha az etkili olmuşlardır.

Sıçanlardaki subkronik ve kronik toksisite çalışmaları, etkisiz oral dozun 1 mg/kg/gün veya bu değer altında olduğunu göstermiş; köpeklerde 30 mg/kg/gün, kilo kaybı, dermatolojik ve testisle ilgili değişiklikleri içeren toksik etkilerle ilişkilendirilmiştir.

Hayvanlarda yürütülen üreme çalışmaları tretinoin'in teratojenik aktivitesini göstermiştir.

Mutajeniteye dair bir kanıt bulunamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Sarı balmumu

Hidrojene soya fasulyesi yağı

Kısmen hidrojene soya fasulyesi yağı

Soya fasulyesi yağı

Kapsül kılıfı:

Jelatin

Gliserol (E 422)

Karion 83: Sorbitol , Mannitol , Hidrojen hidrolize nişastası

Titanyum dioksit (E 171)

Demir oksit sarı (E 172)

Demir oksit kırmızı (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Işıktan korunmalıdır.

Şişe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır.

Nemden korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

VESANOID 10 mg yumuşak jelatin kapsül, kutuda, plastik kapaklı kahverengi cam şişede 100 yumuşak kapsül

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,

Eski Büyükdere Caddesi No: 13 Güney Plaza

34398 Maslak - İstanbul

Tel: (0 212) 366 90 00

Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

99/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ