

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15532/29.12.26	
709/19.12.06	<i>M. V. J.</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Vesanoid®

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vesanoid® 10 mg capsules
Везаноид 10 mg капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 капсула съдържа 10 mg tretinoin (all-trans retinoic acid).
За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, меки
Двувъзрастни жълто-оранжеви/червеникаво-кафяви капсули с надпис "ROCHE" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Vesanoid (tretinoin) е показан за индуциране на ремисия при остра промиелоцитна левкемия (APL; FAB класификация AML-M3).

Лечението е предназначено за пациенти, които не са лекувани преди това, както и за болни с рецидив след стандартна химиотерапия (антрациклин и цитозин арабинозид или еквивалентно лечение) или за пациенти, които са рефрактерни към химиотерапия.

Комбинирането на третиноин с химиотерапия увеличава продължителността на преживяемостта и намалява риска от рецидив в сравнение с лечението само с химиотерапия.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Препоръчва се перорално приложение на обща дневна доза от 45 mg/m² телесна повърхност, разделена на две еднакви дози. Това се равнява на приблизително 8 капсули на доза за възрастни.

Препоръчва се капсулите да се приемат с храна или малко след прием на храна.

Има ограничена информация относно безопасността и ефективността на употребата на третиноин при деца.



Децата може да се лекуват с доза от 45 mg/m^2 , освен ако не се появи тежка токсичност. Трябва да се има предвид намаление на дозата, особено при деца с упорито главоболие.

Лечението трябва да продължи до получаване на пълна ремисия или най-много до 90 дни.

Поради ограничената информация относно приложението при пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност, дозата трябва да се намали до 25 mg/m^2 като предпазна мярка.

Към схемата на лечение с третиноин трябва да се добави пълна доза химиотерапия на основата на антрациклини, както следва (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба):

- Когато броят на левкоцитите в началото на лечението е по-голям от $5 \times 10^9/\text{l}$, химиотерапията трябва да започне едновременно с приложението на третиноин в ден първи.
- Когато броят на левкоцитите в началото на лечението е под $5 \times 10^9/\text{l}$, но бързо се увеличава по време на лечение с третиноин, химиотерапията трябва да се прибави незабавно към схемата на третиноин, ако броят на левкоцитите стане над $6 \times 10^9/\text{l}$ към ден пети или над $10 \times 10^9/\text{l}$ към ден десети, или над $15 \times 10^9/\text{l}$ към ден 28.
- Всички други пациенти трябва да получат химиотерапия веднага след постигане на пълна ремисия.

Ако химиотерапията се добавя към лечението с третиноин поради хиперлевкоцитоза, не е необходимо да се променя дозата на третиноина.

След завършване на лечението с третиноин и първия курс на химиотерапията, трябва да се проведе консолидирана химиотерапия, основана на антрациклини, напр. два допълнителни курса през интервал от 4 до 6 седмици. При някои пациенти плазмените нива на третиноин може да се понижат значително, независимо от продължаващото приложение.

4.3. Противопоказания

Известна алергия към продукти от класа на ретиноидите или към някои от помощните вещества.

Бременност (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене)

Кърмене (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене)

Тетрациклини (виж раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)

Витамин А (виж раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Третиноин трябва да се прилага при пациенти с остра промиелоцитна левкемия само под внимателно наблюдение на лекар с опит в лечението на хематологични/онкологични заболявания.

По време на лечение с третиноин трябва да се полагат поддържащи грижи, подходящи за пациенти с остра промиелоцитна левкемия, напр. профилактика на кървенето и незабавна терапия на възникнала инфекция. Хематологичният профил, коагулационният профил, резултатите от функционалните чернодробни тестове и нивата на триглицеридите и холестерола на пациента трябва да се проследяват често.

По време на клиничните изпитвания често е наблюдавана хиперлевкоцитоза (при 75% от случаите), понякога свързана със „синдром на ретиноевата киселина“. Синдром на ретиноевата киселина се съобщава при много пациенти с остра промиелоцитна левкемия, лекувани с третиноин (до 25% в някои центрове).

Синдромът на ретиноевата киселина се характеризира с фебрилитет, диспнея, остър респираторен дистрес, белодробни инфилтрати, плеврални и перикардни изливи, хипотензия, оток, наддаване на тегло, чернодробна, бъбречна и мулти-органна недостатъчност.

Синдромът на ретиноевата киселина често се свързва с хиперлевкоцитоза и може да бъде фатален.

Честотата на синдрома на ретиноевата киселина намалява, когато към схемата на третиноин, основана на броя на белите кръвни клетки, се добави пълна доза химиотерапия. Съвременните терапевтични препоръки и метод на приложение са дадени подробно в раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение.

При наличието на някакъв симптом(и) или признак(ци) на този синдром, трябва веднага да се приложи лечение с дексаметазон (10 mg през 12 часа за най-много 3 дни или до отзвучаване на симптомите).

В случай на умерен или тежък синдром на ретиноевата киселина трябва да се помисли за временно прекъсване на лечението с Vesanoïd.

Vesanoïd може да причини мозъчен псевдогумор. Това състояние трябва да се лекува съгласно стандартната медицинска практика. При пациенти, които не отговарят на лечението, трябва да се помисли за временно преустановяване на Vesanoïd.

Синдромът на Sweet или остър фебрилен неутрофилен дерматит отговаря рязко на лечение с кортикостероиди.



През първия месец от лечението съществува риск от тромбоза (венозна и артериална), която може да засегне всяка органна система (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Поради това трябва да се внимава, когато пациентите се лекуват с комбинация от Vesanoïd и антифибринолитични средства, като транексамова киселина, аминокaproнова киселина или апротинин (виж раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Тъй като по време на лечението може да възникне хиперкалциемия, необходимо е да се проследяват серумните нива на калция.

Микродозирани прогестеронови препарати („мини хапче“) са неподходящ метод за контрацепция по време на лечение с третиноин (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене).

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетрациклини: системното лечение с ретиноиди може да предизвика повишение на вътречерепното налягане. Тъй като тетрациклините също може да предизвикат такова повишение, пациентите не трябва да се лекуват с третиноин и тетрациклини по едно и също време (виж раздел 4.3. Противопоказания).

Витамин А: Както при другите ретиноиди, третиноин не трябва да се прилага в комбинация с витамин А, защото симптомите на хипервитаминоза А може да се влошат (виж раздел 4.3. Противопоказания).

Ефектът на храната върху бионаличността на третиноин не е характеризирани. Тъй като е известно, че бионаличността на ретиноидите като клас се увеличава при наличие на храна, препоръчва се третиноин да се прилага с храна или малко след прием на храна.

Тъй като третиноин се метаболизира от чернодробната система P450, съществува възможност за промяна на фармакокинетичните показатели при пациенти, лекувани едновременно с лекарства, които са индуктори или инхибитори на тази система. Лекарствата, които обикновено индуцират чернодробните P450 ензими, включват рифампицин, глюкокортикостероиди, фенобарбитал и пентобарбитал. Лекарствата, които обикновено инхибират чернодробните P450 ензими, включват кетоконазол, циметидин, еритромицин, верапамил, дилтиазем и циклоспорин. Няма данни, които да показват, че едновременното приложение на тези лекарства увеличава или намалява ефективността или токсичността на третиноин.

Рядко се съобщават случаи на летални усложнения при пациенти, лекувани едновременно с транс-ретиноева киселина и антифибринолитични средства, като транексамова киселина, аминокaproнова киселина или апротинин (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Поради това



трябва да се внимава, когато транс-ретиноевата киселина се прилага едновременно с тези средства.

Няма данни за възможни фармакокинетични взаимодействия между третиноин и даунорубицин или АгаС.

4.6. Бременност и кърмене

Всички мерки, изброени по-долу, трябва да се съобразят с тежестта на заболяването и спешността на лечението.

Бременност: Третиноин е тератогенен. Употребата му е противопоказана при бременни жени и жени, които може да забременеят по време на лечение с третиноин и до един месец след преустановяването на приема му, освен ако ползата от терапията, поради тежестта на състоянието на пациентката и спешността на лечението, не надхвърля риска от фетални малформации.

Съществува много висок риск, че възникването на бременност по време на прием на третиноин ще доведе до раждане на дете с малформации, независимо от дозата или продължителността на лечение.

Лечението с третиноин трябва да се започне при жени в детеродна възраст, само ако отговарят на едно от следните условия:

- Лекарят е информирал жената относно рисковете от забременяване по време на лечението с третиноин и един месец след това.
- Жената желае да спазва задължителните ефективни контрацептивни мерки: да използва надежден контрацептивен метод без прекъсване по време на лечението с третиноин и един месец след това (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- По време на лечението трябва да се извършва тест за бременност през месец.

Въпреки тези предпазни мерки, ако по време на лечение с третиноин и до един месец след преустановяването му възникне бременност, съществува висок риск от тежки малформации на плода, особено когато третиноин се прилага през първото тримесечие на бременността.

Кърмене: Ако се започне терапия с третиноин, кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациенти, лекувани с третиноин, може да се увреди способността за шофиране и работа с машини, особено при болните, получаващи замайване и силно главоболие.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани ефекти при пациенти, лекувани с препоръчаните дневни дози третиноин, отговарят на признаците и симптомите на синдрома на хипервитаминоза А (както при другите ретиноиди).

Синдромът на ретиноевата киселина се съобщава при много пациенти с остра промиелоцитна левкемия, лекувани с третиноин (до 25% в някои центрове). Синдромът на ретиноевата киселина се характеризира с фебрилитет, диспнея, остър респираторен дистрес, белодробни инфилтрати, плеврални и перикардни изливи, хипотензия, оток, повишаване на теглото, чернодробна, бъбречна и мулти-органна недостатъчност. Синдромът на ретиноевата киселина често се свързва с хиперлевкоцитоза и може да бъде фатален. За профилактика и лечение на синдрома на ретиноевата киселина виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Кожна: (при > 75% от пациентите) сухота, еритем, обрив, сърбеж, косопад, изпотяване.

Рядко се съобщава за генитални разязвявания, включително гангрена на Fournier, синдром на Sweet и erythema nodosum.

Лигавици: (при > 75% от пациентите) хейлит, сухота в устата, носа конюнктивите и другите лигавици, със или без възпалителни симптоми.

Централна нервна система: (при > 75% от пациентите) главоболие, вътречерепна хипертензия, синдром на pseudotumor cerebri (предимно при деца) (виж също и раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), фебрилитет, тремор, замайване, объркване, тревожност, депресия, парестезии, безсъние, прилошаване.

Невро-сензорна система: (при 25% - 50% от пациентите) зрителни и слухови нарушения.

Мускуло-скелетна система: (при 50% - 75% от пациентите) болка в костите, болка в гърдите. Рядко се съобщава за миозит.

Стомашно-чревен тракт: (при > 75% от пациентите) гадене, повръщане, коремна болка, диария, запек, намален апетит, панкреатит.

Метаболитни, чернодробни и бъбречни нарушения: (при 50% - 75% от пациентите) повишаване на серумните триглицериди, холестерола, трансаминазите (ALAT, ASAT), креатинина. Съобщават се редки случаи на хиперкалциемия (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Дихателна система: (при 50% - 75% от пациентите) диспнея, респираторна недостатъчност, плеврален излив, астмоподобен синдром.



Сърдечносъдова система: (при 50% - 75% от пациентите) аритмия, зачервяване на лицето, оток. Нечесто се съобщава за случаи на тромбоза (венозна и артериална), засягаща различни места (напр. мозъчно-съдов инцидент, миокарден инфаркт, бъбречен инфаркт) (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Хематологични нарушения: Рядко се съобщава за подчертана базофилия, със или без симптоматична хиперхистаминемия, предимно при пациенти с рядък вариант на APL, свързан с базофилна диференциация. Рядко се съобщава за тромбоцитоза.

Други: Рядко се съобщава за васкулит, засягащ предимно кожата.

Решението да се прекрати или да се продължи терапията трябва да се основава на оценка на ползата от лечението срещу тежестта на нежеланите ефекти.

Тератогенност: Виж раздел 4.6. Бременност и кърмене.

Има ограничена информация за безопасността на употребата на третиноин при деца. Има няколко съобщения за повишена токсичност при деца, лекувани с третиноин, особено повишена честота на pseudotumor cerebri.

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на остро предозиране с третиноин.

При случайно предозиране на третиноин, може да се появят обратими признаци на хипервитаминоза А (главоболие, гадене, повръщане).

Препоръчаната доза при остра промиелоцитна левкемия е една четвърт от максимално поносимата доза при пациенти със солидни тумори и под максимално поносимата доза при деца.

Няма специфично лечение на предозирането, но е важно пациентите да се лекуват в специални хематологични отделения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични лекарства и имуномодулиращи агенти, АТС: L01XX14.

Цитостатик – диференциращо средство.

Третиноин е естествен метаболит на ретинол и принадлежи към 1-класа ретиноиди, обхващащ природни и синтетични аналози.



Изследванията с третиноин *in vitro* са показали индукция на диференциация и инхибиране на клетъчната пролиферация в трансформирани хемопоезични клетъчни линии, включително клетъчни линии на човешка миелоидна левкемия.

Механизмът на действие при острата промиелоцитна левкемия не е известен, но той може да се дължи на модификация на свързването на третиноин с нуклеарния рецептор на ретиноевата киселина (RAR), при положение че α -рецепторът на ретиноевата киселина е променен чрез сливане с протеин, наречен PML.

5.2. Фармакокинетични свойства

Третиноин е ендегенен метаболит на витамин А, който присъства нормално в плазмата.

След перорално приложение, третиноин се резорбира в храносмилателния тракт и максимални плазмени концентрации при здрави доброволци се достигат след 3 часа.

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации на плазмените нива на третиноин.

Третиноин се свързва с плазмените протеини в голяма степен. След достигане на максималните нива, плазмените концентрации намаляват, като средният елиминационен полуживот е 0.7 часа. Плазмените концентрации се връщат към ендегенните нива 7 до 12 часа след еднократна доза от 40 mg. Не се наблюдава кумулиране след многократно приложение и третиноин не се задържа в телесните тъкани.

След перорална доза белязан третиноин, около 60% от радиоактивността се екскретира с урината, а около 30% с фекалиите. Метаболитите, открити в урината, се образуват чрез оксидиране и глюкурониране.

При продължително приложение може да се появи подчертано понижаване на плазмената концентрация, вероятно поради индуциране на ензимите на цитохром P-450, които увеличават клирънса и намаляват бионаличността след перорално приложение.

Понастоящем няма данни за вероятно взаимодействие между третиноин и даунорубин.

Не е изследвана необходимостта от коригиране на дозата при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Като предпазна мярка дозата ще трябва да се намали (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение).

5.3. Предклинични данни за безопасност



Пероралното приложение на третиноин при животни показва, че веществото има много ниска остра токсичност във всички изследвани видове.

При опити върху експериментални животни е доказано, че при всички изследвани видове острата токсичност на перорално приложения третиноин е ниска. След по-продължително приложение плъховете показват дозо- и времезависимо разтваряне на костната матрица, намаление на броя на еритроцитите и токсични изменения на бъбреците и тестисите.

Предимно при кучета са установени нарушения на сперматогенезата и хиперплазия на костния мозък.

Основните метаболити на третиноин (4-охо-tretinoin, isotretinoin и 4-охо-isotretinoin) са по-малко ефективни от третиноин по отношение диференциацията на човешките левкемични клетки (HL-60).

Проучванията на субхроничната и хроничната токсичност при плъхове показват, че най-ниската перорална неефективна доза е 1 mg/kg дневно или по-ниска. При кучета доза от 30 mg/kg дневно е била свързана с токсични ефекти, включващи загуба на тегло, дерматологични промени и изменения в тестисите.

Репродуктивните изследвания при животните са показали тератогенна активност на третиноин.

Не са открити данни за мутагенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Yellow beeswax, hydrogenated soybean oil, partially hydrogenated soybean oil, soybean oil.

Gelatin, glycerol, Karion (sorbitol, mannitol, starch), titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена.



Да се пази от светлина. Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от тъмно стъкло, които съдържат 100 капсули.

6.6. Инструкции за употреба / работа с продукта

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" № 16, София 1618, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2006 г.

Vesanoïd е регистрирана търговска марка.

