

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vesanoid® 10 mg soft capsules
Везаноид 10 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:
Една капсула съдържа 10 mg третиноин .

Помощни вещества:
Всяка капсула съдържа соево масло и сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули
Двухцветни оранжево-жълти/червеникаво-кафяви капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Vesanoid (третиноин) 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 пациенти с рецидив след стандартна химиотерапия (антрациклин и цитозин арабинозид или еквивалентно лечение) или за пациенти, които са рефрактерни към химиотерапия.

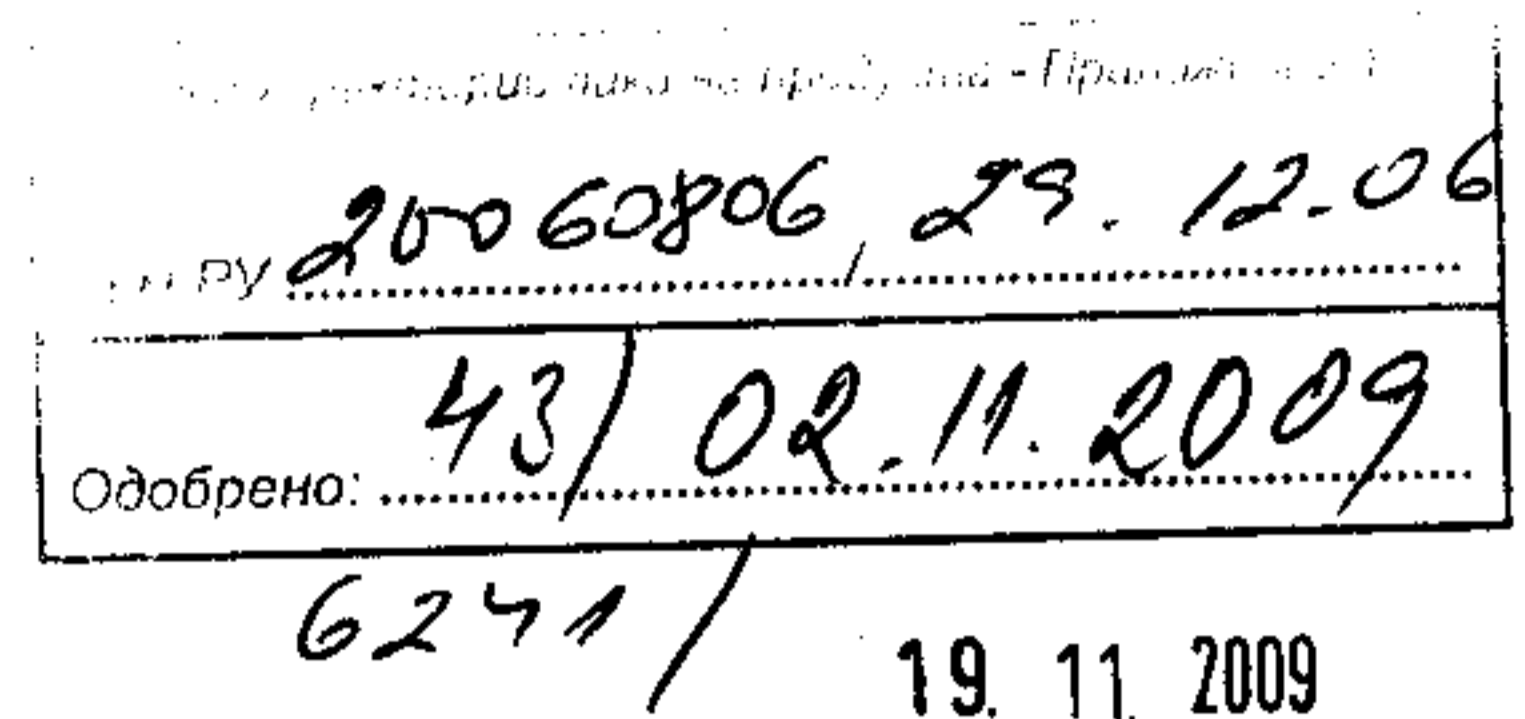
Комбинирането на третиноин с химиотерапия увеличава продължителността на преживяемостта и намалява риска от рецидив в сравнение само с химиотерапия.

4.2. Дозировка и начин 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.

Капсулите трябва да се приемат с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна или малко след прием на храна.

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



Пациентите в детска възраст 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 (вж. точка 4.4.):

- 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 третиноин.

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 третиноин, продукти от класа на ретиноидите или към някое от помощните вещества.

Бременност (вж. точка 4.6.).

Кърмене (вж. точка 4.6.).

Тетрациклини (вж. точка 4.5.).

Витамин А (вж. точка 4.5.).

Vesanoid съдържа соево масло, поради това Vesanoid е противопоказан при пациенти, алергични към соя или фъстъци.

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 точка 4.2..

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 и тежък синдром на ретиноевата киселина трябва да се помисли за временно прекъсване на лечението с Vesanoïd.

Vesanoïd може да причини мозъчен псевдотумор. 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 (вж. точка 4.8.). Поради това трябва да се внимава, когато пациентите се лекуват с комбинация от Vesanoïd и антифибринолитични средства, като транексамова киселина, аминокaproнова киселина или апротинин (вж. точка 4.5.).

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 (вж. точка 4.6.).

Vesanoïd съдържа сорбитол; поради това, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Vesanoïd.



4.5. Взаимодействие 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 повишение на вътречерепното налягане, пациентите не трябва да се лекуват с третиноин и тетрациклини по едно и също време (вж. точка 4.3.).

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 (вж. точка 4.3.).

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, фенobarбитал и пентobarбитал. Лекарствата, които обикновено инхибират чернодробните P450 ензими, включват кетоназол, циметидин, еритромицин, верапамил, дилтиазем и циклоспорин. Няма данни, които да показват, че едновременното приложение на тези лекарства увеличава или намалява ефикасността или токсичността на третиноин.

Рядко се съобщават случаи на летални тромботични усложнения при пациенти, лекувани едновременно с транс-ретиноева киселина и антифибринолитични средства, като транексамова киселина, аминокaproнова киселина и апротинин (вж. точка 4.4.). 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 AraC.

4.6. Бременност и кърмене

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

Бременност: Vesanoïd съдържа ретиноид, сходен на витамин А. Поради това, Vesanoïd не трябва да се използва от бременни жени и от жени, които може да забременеят. Третиноин причинява тежки малформации при новороденото, ако се прилага по време на бременност. 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 с третиноин, 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 с детороден потенциал, 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 (вж. точка 4.4.).
- 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 фетуса, 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

Vesanoïd повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини, особено при пациентите, получаващи замайване или 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 телото, 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 вижте точка 4.4..

Освен това, следните нежелани реакции са съобщени от клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия период.
 (“С неизвестна честота” се отнася към постмаркетинговия опит).

Инфекции и инфестации:

С неизвестна честота: некротизиращ фасциит.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

С неизвестна честота: тромбоцитемия, базофилия.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много често ($\geq 1/10$): намален апетит.

С неизвестна честота: хиперкалциемия.

Психични нарушения:

Много често ($\geq 1/10$): Объркване, тревожност, депресия, безсъние.

Нарушения на нервната система:



Много чести ($\geq 1/10$): главоболие, повишено вътречерепно налягане, доброкачествена интракраниална хипертензия, замайване, парестезия.

С неизвестна честота: мозъчно-съдов инцидент.

Нарушения на очите:

Много чести ($\geq 1/10$): зрителни нарушения, нарушения на конюнктивата.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Много чести ($\geq 1/10$): слухови нарушения.

Сърдечни нарушения:

Много чести ($\geq 1/10$): аритмия.

С неизвестна честота: миокарден инфаркт.

Съдови нарушения:

Много чести ($\geq 1/10$): зачервяване на лицето.

С неизвестна честота: тромбоза, васкулит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести ($\geq 1/10$): респираторна недостатъчност, сухота в носа, астма.

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести ($\geq 1/10$): сухота в устата, гадене, повръщане, коремна болка, диария, запек, панкреатит, хейлит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести ($\geq 1/10$): еритема, обрив, сърбеж, алоpecia, хиперхидроза.

С неизвестна честота: erythema nodosum, остра фебрилна неутрофилна дерматоза..

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести ($\geq 1/10$): болка в костите.

С неизвестна честота: миозит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: инфаркт на бъбрека.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

С неизвестна честота: генитална улцерация.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести ($\geq 1/10$): болка в гърдите, втрисане, неразположение.

Изследвания:

Много чести ($\geq 1/10$): повишаване на триглицеридите в кръвта, повишаване на креатинина в кръвта, повишаване на холестерола в кръвта, повишаване на трансаминазите.

С неизвестна честота: повишени нива на хистамина.

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



Тератогенност: Вижте точка 4.6.

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 мозъчен псевдотумор.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране с транс-ретиноева киселина може да се появят обратими признаци на хипервитаминоза А (главоболие, гадене, повръщане, кожно-лигавични симптоми).

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 и имуномодулиращи агенти, АТС код: L01XX14.

Цитостатик – диференциращо средство.

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

Изследванията с третиноин *in vitro* са показали индукция на диференциация и инхибиране на клетъчната пролиферация в трансформираните хемопоетични 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 около 7



часа. Плазмените концентрации се връщат към ендogenous 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 понижение 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 даунорубицин.

Не е изследвана необходимостта от коригиране на дозата при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Като предпазна мярка дозата ще трябва да се намали (вж. точка 4.2.).

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-оксо-третиноин, изотретиноин и 4-оксо-изотретиноин) 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

Жълт пчелен восък
Хидрогенирано соево масло
Частично хидрогенирано соево масло



Соево масло.

Желатин

Глицерол 85%(Е 422)

Карион 83 (сорбитол (Е 420), манитол (Е 421), хидрогенирано хидролизирано нишесте

Титанов диоксид (Е171)

Железен оксид жълт (Е172)

Железен оксид червен (Е172).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Бутилки от тъмно стъкло, които съдържат 100 меки капсули.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2009 г.

Vesanoïd е регистрирана търговска марка.

