

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vesanoid[®], 10 mg, kapsule, meke
INN: tretinoin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca:
1 kapsula sadrži 10 mg tretinoina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sojino ulje i sorbitol.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti deo 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Žuta do žutozelena homogena suspenzija u mekim, ovalnim, neprozirnim jednodelnim želatinskim kapsulama koje su na jednoj polovini narandžastožute, a na drugoj crvenosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vesanoid (tretinoin) je indikovano za indukciju remisije akutne promijelocitne leukemije (APL; FAB klasifikacija AML-M3).

Ova terapija namenjena je prethodno nelečenim pacijentima, kao i pacijentima kod kojih nakon standardne hemioterapije (antraciklin i citozin arabinozid ili ekvivalentne terapije) dođe do relapsa bolesti ili pacijentima koji su refraktorni na hemioterapiju.

Dodavanje tretinoina hemioterapiji povećava dužinu preživljavanja i smanjuje rizik od relapsa u poređenju sa samom hemioterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za oralnu primenu preporučuje se ukupna dnevna doza od 45 mg/m² površine tela podeljena u dve jednake doze. To je oko 8 kapsula po dozi za odrasle.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti primene tretinoina kod dece.

Pedijatrijski pacijenti mogu se lečiti dozom od 45 mg/m² osim ako ozbiljna toksičnost ne postane očigledna. Smanjenje doze posebno treba razmotriti kod dece sa upornom glavoboljom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega

Zbog ograničenih podataka o primeni leka kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i/ili bubrega, zbog predostrožnosti dozu treba smanjiti na 25 mg/m².

Način primene:

Kapsule treba progutati sa vodom. Kapsule ne treba žvakati. Preporučuje se da se kapsule uzimaju uz obrok ili neposredno nakon njega.

Terapiju treba nastaviti do postizanja kompletne remisije ili najduže do 90 dana.

Punu dozu hemioterapije na bazi antraciklina treba dodati terapiji tretinoinom na sledeći način (videti deo 4.4):

- Kada je broj leukocita na početku terapije veći od $5 \times 10^9/L$, hemioterapiju treba započeti istovremeno sa tretinoinom prvog dana.
- Kada je broj leukocita na početku terapije manji od $5 \times 10^9/L$ ali se brzo povećava tokom terapije, hemioterapiju treba **odmah** dodati terapiji tretinoinom ako broj leukocita dostigne više od $6 \times 10^9/L$ do petog dana, ili više od $10 \times 10^9/L$ do desetog dana, ili više od $15 \times 10^9/L$ do 28. dana.
- Svi ostali pacijenti treba da dobiju hemioterapiju odmah nakon što je postignuta kompletna remisija.

Ako se hemioterapija dodaje tretinoinu zbog hiperleukocitoze, nije neophodno modifikovati dozu tretinoina.

Nakon završetka terapije tretinoinom i prvog ciklusa hemioterapije, treba dati konsolidovanu hemioterapiju na bazi antraciklina, na primer dodatna dva ciklusa u intervalima od 4 do 6 nedelja.

Kod nekih pacijenata nivoi tretinoina u plazmi mogu značajno opasti uprkos kontinuiranoj primeni.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na tretinoin, retinoide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u delu 6.1.

Trudnoća (videti deo 4.6).

Dojenje (videti deo 4.6).

Tetraciklini (videti deo 4.5).

Vitamin A (videti deo 4.5).

Vesanoid sadrži sojino ulje, i zbog toga je kontraindikovano kod pacijenata alergičnih na soju ili kikiriki.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tretinoin treba primenjivati kod pacijenata sa akutnom promijelocitnom leukemijom samo pod strogim nadzorom lekara koji je iskusan u lečenju hematoloških/onkoloških bolesti.

Suportivnu terapiju, odgovarajuću za pacijente sa akutnom promijelocitnom leukemijom, na primer profilaksu krvarenja i hitnu terapiju infekcije, treba održavati tokom terapije tretinoinom. Često treba pratiti hematološki profil, koagulacioni profil, rezultate testova funkcije jetre i koncentracije triglicerida i holesterola pacijenta.

Tokom kliničkih studija često je zabeležena hiperleukocitoza (u 75% slučajeva), ponekad povezana sa „Sindromom retinoinske kiseline”. Sindrom retinoinske kiseline zabeležen je kod mnogih pacijenata sa akutnom promijelocitnom leukemijom (do 25% u nekim centrima) lečenih tretinoinom.

Sindrom retinoinske kiseline karakterišu groznica, dispneja, akutni respiratorni distres, plućni infiltrati, pleuralni i perikardijalni izlivi, hipotenzija, edem, porast telesne mase, insuficijencija jetre, bubrega i multiorganska insuficijencija.

Sindrom retinoinske kiseline je često povezan sa hiperleukocitozom i može biti fatalan.

Incidencija sindroma retinoinske kiseline se smanjuje kada se puna doza hemioterapije doda terapiji tretinoinom, u skladu sa brojem belih krvnih zrnaca. Važeće terapijske preporuke i način primene detaljno su opisani u delu 4.2.

Ako pacijent ispolji bilo koje simptome ili znakove ovog sindroma, odmah treba dati terapiju deksametazonom (10 mg svakih 12 časova do maksimalno 3 dana ili do povlačenja simptoma).

U slučaju umerenog i ozbiljnog sindroma retinoinske kiseline, treba razmotriti privremeni prekid terapije lekom Vesanoid.

Vesanoid može uzrokovati pseudotumor cerebri. Ovo stanje treba lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Privremeni prekid terapije lekom Vesanoid treba razmotriti kod pacijenata koji ne odgovore na terapiju.

Pacijenti sa Svitovim sindromom ili akutnim febrilnim neutrofilnim dermatitisom snažno reaguje na terapiju kortikosteroidima.

Postoji rizik od tromboze (i venske i arterijske) koji može da zahvati bilo koji organski sistem, tokom prvog meseca terapije (videti deo 4.8). Stoga, treba obratiti pažnju pri lečenju pacijenata lekom Vesanoid i antifibrinolitičkim agensima, kao što su traneksaminska kiselina, aminokaproinska kiselina ili aprotinin (videti deo 4.5).

Treba pratiti nivoe kalcijuma u serumu, jer se tokom terapije može javiti hiperkalcemija.

Mikro-doze progesteronskih preparata ("minipilule") nisu adekvatna metoda kontracepcije tokom terapije tretinoinom (videti deo 4.6).

Vesanoid sadrži sorbitol, stoga pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti Vesanoid.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tetraciklini: sistemska terapija retinoidima može izazvati povećanje intrakranijalnog pritiska. Kako i tetraciklini takođe mogu dovesti do povećanja intrakranijalnog pritiska, pacijenti ne smeju biti istovremeno lečeni tretinoinom i tetraciklinima (videti deo 4.3).

Vitamin A: Kao i sa drugim retinoidima, tretinoin ne sme biti primenjen u kombinaciji sa vitaminom A, jer se simptomi hipervitaminoze A mogu pojačati (videti deo 4.3).

Uticaj hrane na bioraspoloživost tretinoina nije bio procenjivan. Kako je poznato da se bioraspoloživost retinoida, kao klase, povećava u prisustvu hrane, preporučuje se da se tretinoin uzima uz obrok ili neposredno nakon njega.

Kako se tretinoin metaboliše preko hepatičkog P450 sistema, postoji verovatnoća za izmenama farmakokinetičkih parametara kod pacijenata koji istovremeno dobijaju lekove koji su induktori ili inhibitori ovog sistema. Lekovi koji uglavnom indukuju hepatične P450 enzime su rifampicin, glukokortikoidi, fenobarbital, i pentobarbital. Lekovi koji uglavnom inhibiraju hepatične P450 enzime su ketokonazol, cimetidin, eritromicin, verapamil, diltiazem i ciklosporin. Ne postoje podaci da istovremena primena sa ovim lekovima povećava ili smanjuje bilo efikasnost bilo toksičnost tretinoina.

Slučajevi fatalnih trombotskih komplikacija retko su prijavljivani kod pacijenata istovremeno lečenih sa „all-trans” retinoinskom kiselinom i antifibrinolitičkim agensima kao što su traneksaminska kiselina, aminokaproinska kiselina i aprotinin (videti deo 4.4). Zato, treba obratiti pažnju kada se „all-trans” retinoinska kiselina primenjuje istovremeno sa ovim agensima.

Ne postoje podaci o mogućoj farmakokinetičkoj interakciji između tretinoina i daunorubicina ili AraC.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Sve mere navedene dole treba razmotriti u skladu sa ozbiljnošću bolesti i urgentnošću lečenja.

Trudnoća: Vesanooid sadrži retinoid sličan vitaminu A. Zbog toga Vesanooid ne sme da se koristi kod žena koje su trudne ili mogu da zatrudne. Tretinoin izaziva ozbiljna oštećenja ploda kada se primenjuje u toku trudnoće. Njegova primena je kontraindikovana kod trudnih žena i žena koje mogu da zatrudne tokom terapije tretinoinom i u toku jednog meseca nakon prekida terapije, osim ukoliko benefit terapije tretinoinom prevazilazi rizik od fetalnih abnormalnosti, zbog ozbiljnosti stanja pacijentkinje i urgentnosti lečenja.

Postoji vrlo visok rizik da će se roditi dete sa deformitetima ukoliko se tokom trudnoće uzima tretinoin, nezavisno od doze i trajanja terapije.

Terapiju tretinoinom kod žena u reproduktivnom periodu treba započeti jedino ako je zadovoljen svaki od sledećih uslova:

- Pacijentkinja je informisana od strane lekara o rizicima trudnoće tokom i jedan mesec nakon terapije tretinoinom.
- Pacijentkinja je spremna da se pridržava obaveznih efikasnih mera kontracepcije: da koristi pouzdanu kontraceptivnu metodu neprekidno tokom terapije i mesec dana nakon prekida terapije tretinoinom (videti deo 4.4).
- Testiranje na trudnoću mora se obavljati u mesečnim intervalima tokom terapije.

Uprkos ovim merama, ukoliko dođe do trudnoće tokom terapije tretinoinom ili do jedan mesec nakon njenog prekida, postoji visok rizik za nastanak ozbiljnih malformacija fetusa, pogotovo ukoliko je tretinoin uziman u toku prvog trimestra trudnoće.

Dojenje: Dojenje treba obustaviti ukoliko je započeto lečenje tretinoinom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vesanooid ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, posebno ukoliko pacijenti imaju vrtoglavicu ili ozbiljne glavobolje.

4.8. Neželjena dejstva

Kod pacijenata lečenih preporučenom dnevnom dozom tretinoina najčešći neželjeni efekti su u skladu sa znacima i simptomima sindroma hipervitaminoze A (kao i za druge retinoide).

Sindrom retinoinske kiseline prijavljen je kod mnogih pacijenata sa akutnom promijelocitnom leukemijom (do 25% u nekim centrima) lečenih tretinoinom. Sindrom retinoinske kiseline karakterišu groznica, dispneja, akutni respiratorni distres, plućni infiltrati, pleuralni i perikardijalni izlivi, hipotenzija, edem, porast telesne mase, insuficijencija jetre, bubrega i multiorganska insuficijencija. Sindrom retinoinske kiseline je često povezan sa hiperleukocitozom i može biti fatalan. Za prevenciju i lečenje sindroma retinoinske kiseline videti deo 4.4.

Osim toga, sledeće neželjene reakcije prijavljene su u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda.

(„Nepoznata učestalost” odnosi se na postmarketinška iskustva)

Infekcije i infestacije:

Nepoznata učestalost: Nekrotizirajući fasciitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Nepoznata učestalost: Trombocitemija, bazofilija.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Vrlo česti (≥ 1/10): Smanjen apetit.

Nepoznata učestalost: Hiperkalcemija.

Psihijatrijski poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Konfuzija, anksioznost, depresija, nesаница.

Poremećaji nervnog sistema:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Glavobolja, povećanje intrakranijalnog pritiska, benigna intrakranijalna hipertenzija, vrtoglavica, parestezija.

Nepoznata učestalost: Cerebrovaskularni akcident.

Poremećaji oka:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Poremećaji vida, poremećaji konjunktive.

Poremećaji uha i labirinta:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Oštećenje sluha.

Kardiološki poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Aritmija.

Nepoznata učestalost: Infarkt miokarda.

Vaskularni poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Crvenilo.

Nepoznata učestalost: Tromboza, vaskulitis.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Respiratorna insuficijencija, suvoća nosa, astma.

Gastrointestinalni poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Suva usta, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, dijareja, opstipacija, pankreatitis, suve usne.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Eritem, kožni osip, svrab, alopecija, hiperhidroza.

Nepoznata učestalost: Nodozni eritem, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza.

Poremećaji mišićno-koštano sistema i vezivnog tkiva:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Bol u kostima.

Nepoznata učestalost: Miozitis.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznata učestalost: Infarkt bubrega.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Nepoznata učestalost: Genitalne ulceracije.

Opšti poremećaji i stanja na mestu primene:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Bol u grudima, jeza, nelagodnost.

Ispitivanja:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Povećanje koncentracije triglicerida u krvi, povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije holesterola u krvi, povećanje transaminaza.

Nepoznata učestalost: Povećanje nivoa histamina.

Odluku o prekidu ili nastavku terapije treba doneti na osnovu procene benefita terapije u odnosu na ozbiljnost neželjenih dejstava.

Teratogenost: Videti deo 4.6.

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene tretinoina kod dece. Postoje izveštaji o povećanoj toksičnosti kod dece lečene tretinoinom, pogotovo povećanje pojave pseudotumora cerebri.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja sa „all-trans” retinoinskom kiselinom, mogu se javiti reverzibilni znaci hipervitaminoze A (glavobolja, mučnina, povraćanje, mukokutani simptomi).

Preporučena doza u akutnoj promijelocitnoj leukemiji je jedna četvrtina maksimalne tolerisane doze kod pacijenata sa solidnim tumorima i ispod maksimalne tolerisane doze kod dece.

Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja, ali je važno da pacijent bude lečen na specijalnom hematološkom odeljenju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici i imunomodulatori. Ostali antineoplastici

ATC šifra: L01XX14

Tretinoin je prirodni metabolit retinola i pripada klasi retinoida, a sastoji se od prirodnog i sintetskog analoga.

In vitro studije sa tretinoinom pokazale su indukciju diferencijacije i inhibiciju proliferacije ćelija u transformisanim hematopoetskim ćelijskim linijama, uključujući i ćelijske linije humane mijeloidne leukemije.

Mehanizam dejstva u akutnoj promijelocitnoj leukemiji nije poznat, ali to može biti zbog modifikacije pri vezivanju tretinoina za nuklearni receptor retinoinske kiseline (RAR), s obzirom na to da se α -receptor retinoinske kiseline menja fuzijom sa proteinom koji se naziva PML.

5.2. Farmakokinetički podaci

Tretinoin je endogeni metabolit vitamina A koji je normalno prisutan u plazmi.

Resorpcija

Nakon oralne promene, tretinoin se resorbuje u digestivnom traktu i maksimalne koncentracije u plazmi kod zdravih dobrovoljaca postižu se nakon 3 časa.

Postoje velika inter- i intra-individualna variranja koncentracije tretinoina u plazmi.

Distribucija

Tretinoin se intenzivno vezuje za proteine plazme. Nakon postizanja maksimalnih nivoa, koncentracije u plazmi opadaju sa srednjim poluvremenom eliminacije od 0,7 časova. Koncentracije u plazmi vraćaju se na endogeni nivo nakon 7 do 12 časova posle primene jedne doze od 40 mg. Nije primećeno nagomilavanje nakon višestrukih doza i tretinoin se ne zadržava u telesnim tkivima.

Biotransformacija

Tokom kontinuirane primene može se javiti značajno smanjenje koncentracije u plazmi, verovatno zbog indukcije enzima citohrom P-450 koji povećava klirens i smanjuje bioraspoloživost nakon oralne primene.

Eliminacija

Nakon oralne doze radioaktivno obeleženog tretinoina, oko 60% radioaktivnosti izlučeno je urinom a oko 30% fecesom. Metaboliti nađeni u urinu formirani su oksidacijom i glukuronidacijom.

Trenutno ne postoje podaci o interakciji između tretinoina i daunorubicina.

Zahtev za prilagođavanjem doze kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili jetre nije ispitivan. Kao mera predostrožnosti, doza se smanjuje (videti deo 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Oralna primena tretinoina kod životinja ukazala je na to da njegov sastav pokazuje vrlo malu akutnu toksičnost kod svih ispitivanih vrsta.

U eksperimentima na životinjama pokazano je da je kod svih ispitivanih vrsta akutna toksičnost oralno primenjenog tretinoina niska. Nakon dužeg perioda primene, pacovi su ispoljili dozno i vremenski zavisno rastvaranje koštanog matriksa, smanjenje broja eritrocita i toksične promene na bubrezima i na laboratorijskim nalazima.

Kod pasa je uglavnom došlo do poremećaja spermatogeneze i hiperplazije koštane srži.

Glavni metaboliti tretinoina (4-okso-tretinoin, izotretinoin i 4-okso-izotretinoin) su manje efikasni od tretinoina u indukovanju diferencijacije humanih leukemijskih ćelija (HL-60).

Subhronične i hronične studije toksičnosti kod pacova pokazale su da je oralna doza koja ne dovodi do toksičnosti ≤ 1 mg/kg/dan; kod pasa, doza od 30 mg/kg/dan bila je povezana sa toksičnim efektima, uključujući gubitak težine, dermatološke i promene na testisima.

Reproduktivne studije na životinjama pokazale su teratogenu aktivnost tretinoina.

Nije bilo dokaza mutagenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Vosak, pčelinji, žuti

Ulje soje, hidrogenizovano

Ulje soje, delimično hidrogenizovano

Ulje soje

Omotač kapsule:

Želatin

Glicerol 85% (E 422)

Karion 83:

sorbitol;
manitol;
skrob, hidrolizovan, hidrogenizovan
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nema značaja.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Boca od tamnog stakla sa plastičnim zatvaračem, sa 100 kapsula.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca staklena i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Sve neiskorišćene količine leka treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Pariske komune 11/13, Beograd- Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole za lek Vesanoid kapsula, meka , 10 mg: 515-01-01607-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za lek Vesanoid kapsule, meke, 10 mg: 29.12.1994.
Datum poslednje obnove dozvole za lek Vesanoid kapsula, meka, 10 mg: 22.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.