

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vesanoid 10 mg
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo:

1 mäkká kapsula obsahuje 10 mg tretinoínu (kyselina all-*trans* retinová, ATRA).

Pomocné látky so známym účinkom:

1 mäkká kapsula obsahuje 107,92 mg sójového oleja.

Tento liek obsahuje 1,93 mg – 2,94 mg sorbitolu v každej mäkkej kapsule.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Oválne, dvojfarebné kapsuly, polovica kapsuly je oranžovožltá a druhá polovica je červenohnedá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vesanoid (tretinoín) je indikovaný v kombinácii s oxidom arzenitým alebo chemoterapiou na liečbu novodiagnostikovaných pacientov, pacientov s relapsom alebo pacientov refraktérnych voči chemoterapii akútnej promyelocytovej leukémie (APL) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Liečebné režimy

Je známe, že tretinoín v kombinácii s chemoterapiou alebo oxidom arzenitým je účinný a schopný navodiť veľmi vysoké miery hematologickej remisie u pacientov s geneticky potvrdenou APL, t. j. pacientov, ktorých blasty sú nositeľmi t(15;17) – stanovené karyotypizáciou alebo FISH-analýzou alebo dokázaním fúzneho génu PML/RARa pomocou PCR. Genetické potvrdenie diagnózy je preto povinné. Ukázalo sa, že kombinovaná liečba s oxidom arzenitým je účinnou možnosťou liečby novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL. Avšak vzhľadom na to, že APL je charakteristická vysokým rizikom skorej hemoragickej smrti, odporúčania platné v súčasnosti prikazujú začať s liečbou tretinoínom čo najskôr, dokonca len pri morfológickom podozrení.

Pri výbere liečebnej stratégie sa má vziať do úvahy riziko relapsu, ktoré je určené počtom bielych krviniek (PBK) a krvných doštičiek (skóre podľa Sanza) pred liečbou: vysoké riziko (PBK > 10 × 10⁹/l), stredne vysoké riziko (PBK ≤ 10 × 10⁹/l, počet krvných doštičiek ≤ 40 × 10⁹/l) a nízke riziko (PBK ≤ 10 × 10⁹/l, počet krvných doštičiek > 40 × 10⁹/l).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre dospelých a starších pacientov s APL sa pre všetky fázy liečby odporúča celková perorálna denná dávka 45 mg/m² povrchu tela rozdelená do dvoch rovnakých dávok. Čiže denná dávka pre pacienta je približne 8 kapsúl (jedna kapsula obsahuje 10 mg tretinoínu).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti používania tretinoínu u detí. Pre deti platí rovnaký liečebný režim ako pre dospelých. Optimálna dávka tretinoínu pre pediatrických pacientov sa doteraz nestanovila. V snahe znížiť toxicitu spojenú s tretinoínom sa môže denná dávka u detí znížiť na 25 mg/m². Zníženie dávky sa má zvážiť najmä u detí s príznakmi toxicity, ako je úporná bolesť hlavy.

Pacienti s vysokým rizikom

U pacientov s vysokým rizikom relapsu ochorenia podľa Sanzovho skóre (pozri časť 4.1) je možnosťou liečby v indukčnej fáze trojkombinácia tretinoín/oxid arzenitý/chemoterapia (antracyklíny) s následnou konsolidačnou liečbou tretinoín/oxid arzenitý.

Pacienti s hyperleukocytózou

Pacienti s hyperleukocytózou (pozri časť 4.4) môžu na úplnom začiatku indukčnej liečby dostávať ďalšiu chemoterapiu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek

Vzhľadom na obmedzené údaje u pacientov s insuficienciou pečene a/alebo obličiek sa z preventívnych dôvodov dávka zníži na 25 mg/m².

Odloženie podania dávky na neskôr, zmena dávky a opätovné začatie liečby

V prípadoch závažného diferenciačného syndrómu (DS, pozri časť 4.4) sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby tretinoínom. V priebehu počiatočného akútneho symptomatického obdobia môže byť potrebné liečbu tretinoínom prerušiť; keď však príznaky vymiznú, môže sa opäť začať. Ak sa vyskytne intrakraniálna hypertenzia/pseudotumor mozgu (pozri časť 4.4), odporúča sa znížiť dávku tretinoínu.

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Nemajú sa žuvať. Odporúča sa užívať kapsuly spolu s jedlom alebo krátko po jedle.

V liečbe sa má pokračovať až do dosiahnutia úplnej remisie alebo maximálne počas 90 dní.

Po ukončení indukcie sa má začať konsolidačná liečba kombináciou tretinoín/oxid arzenitý alebo chemoterapeutickým režimom tretinoín/antracyklín. Tak ako pri indukčnej liečbe, aj počas konsolidácie sa odporúča rovnaká perorálna dávka tretinoínu 45 mg/m² povrchu tela rozdelená do dvoch rovnakých dávok. Uskutočniť sa má niekoľko cyklov konsolidačnej liečby tretinoínom. Usmernenia platné v súčasnosti odporúčajú zahrnúť po remisii a počas konsolidačných cyklov intervaly bez tretinoínu.

V prípade udržiavacej liečby sa má tretinoín používať v rovnakej dávke ako v prípade indukčnej/konsolidačnej liečby. Tak ako pri konsolidačnej liečbe, aj počas udržiavacej liečby tretinoínom má liečebný režim zahŕňať intervaly bez liečiva („pulzná liečba“).

Klinická prax sa môže naprieč EÚ alebo v rámci národných centier líšiť, preto sa majú zvažovať národné/lokálne usmernenia/protokoly týkajúce sa postupov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na tretinoín, iné retinoidy, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tretinoín je teratogénny. Je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.6).
- Kombinácia s vitamínom A, tetracyklínmi, retinoidmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tretinoín sa má podávať pacientom s akútnou promyelocytovou leukémiou len pod prísnym dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických/onkologických ochorení.

Počas liečby tretinoínom sa má u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou pokračovať v primeranej podpornej liečbe, napríklad v profylaxii krvácania a okamžitej liečbe infekcií.

U pacientov sa majú pravidelne sledovať hematologické ukazovatele, koagulačné parametre, výsledky testov funkcie pečene a hladiny triglyceridov a cholesterolu.

Podporné opatrenia na zabránenie koagulopatie súvisiacej s APL zahŕňajú podávanie transfúzie krvných doštičiek na udržanie počtu krvných doštičiek $> 30 - 50 \times 10^9/l$ a čerstvo zmrazenej plazmy alebo fibrinogénu, aby sa udržala hladina fibrinogénu $> 100 - 150 \text{ mg/dl}$. Tieto hodnoty sa majú sledovať denne a v podpornej liečbe sa má pokračovať počas celej indukčnej fázy až do vymiznutia klinických a laboratórnych prejavov koagulopatie.

Diferenciačný syndróm (predtým známy ako syndróm kyseliny retinovej)

Počas klinických skúšaní sa často pozorovala hyperleukocytóza, ktorá bola v niektorých prípadoch spojená s „diferenciačným syndrómom“ (DS). DS sa hlásil u mnohých pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou liečených tretinoínom (v niektorých klinických skúšaní približne u 26 %) alebo v súvislosti s oxidom arzenitým a môže byť smrteľný.

DS je charakterizovaný horúčkou, dyspnoe, akútnou respiračnou tiesňou, pľúcnyimi infiltrátmi, hypotenziou, pleurálnou a perikardiálnou efúziou, periférnym edémom, zvýšením telesnej hmotnosti a môže progredovať až do pľúcneho, hepatálneho, renálneho a multiorgánového zlyhania. Úplne rozvinutý DS predstavuje život ohrozujúci stav. Najdôležitejšie je preto skoré rozpoznanie a liečba DS. DS je často spojený s hyperleukocytózou (pozri „Hyperleukocytóza“).

Zvýšený index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) sa identifikoval ako predikčný faktor DS. Preto je potrebné pacientov so zvýšeným BMI počas liečby starostlivo sledovať, najmä pokiaľ ide o respiračné funkcie, diurézu a hladiny kreatinínu.

U pacientov, u ktorých sa objavia skoré klinické prejavy tohto syndrómu, sa musí ihneď začať liečba dexametazónom (10 mg intravenózne každých 12 hodín, minimálne počas 3 dní alebo až do vymiznutia príznakov).

V prípade závažného DS sa má zvažovať dočasné prerušenie liečby tretinoínom.

Hyperleukocytóza

Pacienti, u ktorých dôjde k hyperleukocytóze, sa majú liečiť plnou dávkou chemoterapie obsahujúcej antracyklín. U pacientov s PBK $\geq 5 \times 10^9/l$ pri stanovení diagnózy alebo kedykoľvek počas liečby sa odporúča okamžitá liečba.

Čo sa týka kombinovanej liečby tretinoín/oxid arzenitý, na liečbu leukocytózy sa má zväžiť použitie hydroxymočoviny, aby sa udržal PBK < 10 000/μl.

Pseudotumor mozgu

Tretinoín môže spôsobiť intrakraniálnu hypertenziu/pseudotumor mozgu. Pseudotumor mozgu je benígna intrakraniálna hypertenzia s opuchom mozgu a bez prítomnosti nádoru, klinicky charakterizovaná bolesťou hlavy, papiledémom, diplopiou a prípadným zmeneným stavom vedomia. Súbežné použitie iných liečiv, o ktorých je známe, že spôsobujú intrakraniálnu hypertenziu/pseudotumor mozgu, môže zvýšiť riziko tohto stavu (pozri časť 4.5). Ak sa objaví intrakraniálna hypertenzia/pseudotumor mozgu, popri podaní diuretik (acetazolamid), kortikosteroidov a/alebo analgetík sa odporúča znížiť dávku tretinoínu.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii je vyšší výskyt pseudotumoru mozgu (pozri časť 4.8) v porovnaní s dospelými. Údaje z klinického skúšania ukázali, že pri použití nižšej dávky tretinoínu sa výskyt pseudotumoru mozgu znížil bez toho, aby ohrozil konečné výsledky. Preto sa má u detí s príznakmi toxicity, ako je úporná bolesť hlavy (pozri časť 4.2), zväžiť zníženie dennej dávky na 25 mg/m².

Predĺženie QTc intervalu

V súvislosti s kombinovanou liečbou tretinoín/oxid arzenitý sa pozorovalo predĺženie QTc intervalu. Môže to viesť k život ohrozujúcim arytmiám typu *torsade de pointes*. Pri liečbe predĺženia QTc intervalu sa najmä u pacientov s rizikovými faktormi odporúča sledovať EKG pred liečbou a v priebehu liečby.

Hepatotoxicita

Pri kombinovanej liečbe tretinoín/oxid arzenitý je výskyt hepatotoxicity zvýšený. Hepatotoxicita sa vyskytuje predovšetkým počas prvej fázy liečby (indukčná liečba) a je charakterizovaná hlavne zvýšením hladiny transamináz. Pozorované poškodenie pečene je po prerušení liečby oxidom arzenitým a/alebo tretinoínom reverzibilné.

Psychické poruchy

U pacientov liečených systémovými retinoidmi vrátane tretinoínu boli hlásené depresia, zhoršenie depresie, úzkosť a zmeny nálad. Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom s anamnézou depresie. Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom s anamnézou depresie a všetci pacienti sa majú sledovať pre prejavy depresie, ktoré ak nastanú, musia sa adekvátne liečiť. Upovedomenie rodiny a rodinných známych môže byť užitočné na odhalenie zhoršenia mentálneho zdravia.

Iné

Prípady Sweetovho syndrómu resp. akútnej febrilnej neutrofilovej dermatózy dobre odpovedali na liečbu kortikosteroidmi.

Počas prvého mesiaca liečby hrozí riziko vzniku trombózy (venóznej aj arteriálnej), ktorá môže postihnúť ktorýkoľvek orgánový systém (pozri časť 4.8). Preto sa má pri liečbe kombináciou tretinoínu s antifibrinolytikami, ako sú kyselina tranexámová, kyselina aminokaprónová alebo aprotinín, postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Počas liečby sa môže vyskytnúť hyperkalciémia, preto sa majú počas liečby sledovať hladiny vápnika v sére.

Poradenstvo pre ženy vo fertilnom veku (pozri časť 4.6)

Tretinoín je retinoid a u ľudí sa v súvislosti liekmi obsahujúcimi retinoidy pozorovali teratogénne účinky. Preto sa má liečba tretinoínom u pacientok vo fertilnom veku začať len vtedy, ak je pacientka informovaná o riziku gravidity počas liečby tretinoínom. Pacientka má používať spoľahlivú antikoncepčnú metódu a pred liečbou a v mesačných intervaloch počas liečby sa majú vykonávať tehotenské testy.

Lieky s nízkou dávkou gestagénu („minitabletky“) nie sú adekvátnou antikoncepčnou metódou počas liečby tretinoínom (pozri časť 4.6).

Vesanoid obsahuje sorbitol, preto pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať Vesanoid.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v mäkkej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie (pozri tiež časť 4.3):

- + iné retinoidy: riziko vzniku príznakov pripomínajúcich hypervitaminózu A;
- + vitamín A: riziko vzniku príznakov pripomínajúcich hypervitaminózu A pri denných dávkach vyšších ako 10 000 IU;
- + tetracyklíny: riziko intrakraniálnej hypertenzie (pseudotumor mozgu).

Vplyv potravy na biologickú dostupnosť tretinoínu sa zatiaľ nezistil. Je známe, že biologická dostupnosť retinoidov (t. j. celej skupiny liečiv) sa v prítomnosti potravy zvyšuje, preto sa odporúča Vesanoid podávať spolu s jedlom alebo krátko po jedle.

Tretinoín sa metabolizuje hepatálnym systémom P450, preto je u pacientov, ktorí sa liečia induktormi alebo inhibítormi tohto systému, možnosť ovplyvnenia farmakokinetických parametrov. Medzi liečivá, ktoré spravidla indukujú hepatálne enzýmy P450, patrí rifampicín, glukokortikoidy, fenobarbital a pentobarbital. Medzi liečivá, ktoré spravidla inhibujú hepatálne enzýmy P450 patrí ketokonazol, cimetidín, erytromycín, verapamil, diltiazem a cyklosporín. Postmarketingové skúsenosti ukazujú, že súbežné užívanie najmä perorálne podávaných antimykotík imidazolového a triazolového typu, môže zvyšovať toxické účinky tretinoínu. Osobitná starostlivosť sa odporúča pri kombinácii týchto liečiv s perorálne podávaným tretinoínom.

Zriedkavo sa hlásili prípady smrteľných trombotických komplikácií u pacientov súbežne liečených tretinoínom a antifibrinolytikami, ako sú kyselina tranexámová, kyselina aminokaprónová a aprotinín (pozri časť 4.4). Pri podávaní tretinoínu súbežne s týmito liečivami je preto potrebná opatrnosť.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o možnej farmakokinetickej interakcii medzi tretinoínom a daunorubicínom, idarubicínom alebo cytarabínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Všetky opatrenia uvedené nižšie sa majú zväziť v súvislosti so závažnosťou ochorenia a potrebou okamžitej liečby.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

U pacientok vo fertilnom veku sa má liečba tretinoínom začať len vtedy, ak je splnená každá z nasledujúcich podmienok:

- Lekár informoval pacientku o riziku otehotnenia počas liečby a jeden mesiac po liečbe tretinoínom.
- Pacientka je ochotná dodržiavať povinné antikoncepčné opatrenia. Je absolútne nevyhnutné, aby každá žena vo fertilnom veku, ktorá sa bude liečiť tretinoínom, používala spoľahlivú metódu antikoncepcie nepretržite počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby tretinoínom (pozri časť 4.4).
- Tehotenské testy sa počas liečby musia vykonávať v mesačných intervaloch.

Gravidita

Tretinoín je teratogénny (pozri časti 4.3 a 5.3). Tretinoín je retinoid a u ľudí sa v súvislosti s liekmi obsahujúcimi retinoidy pozorovali teratogénne účinky.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití tretinoínu u gravidných žien, avšak existuje vysoké riziko závažnej malformácie plodu, najmä vtedy, ak sa tretinoín podáva počas prvého trimestra.

Vesanoid sa nesmie používať počas gravidity, najmä počas prvého trimestra a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokiaľ si klinický stav ženy (závažnosť stavu pacientky, naliehavá potreba liečby) nevyžaduje liečbu tretinoínom.

Ak sa Vesanoid podáva na začiatku gravidity, pacientku je nutné upozorniť na teratogénne riziko Vesanoidu a riziko závažnej malformácie plodu.

Dojčenie

Ak sa začne liečba tretinoínom, dojčenie sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vesanoid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, predovšetkým ak sa u pacientov objaví závrat alebo silná bolesť hlavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad profilu bezpečnosti

U pacientov liečených odporúčanými dennými dávkami tretinoínu sú najčastejšie nežiaduce účinky zhodné s prejavmi a príznakmi syndrómu hypervitaminózy A (ako pri iných retinoidoch).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V pivotných klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh boli hlásené nežiaduce účinky uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$). Nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh sú tiež uvedené v tabuľke, s frekvenciou „neznáme“ (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok/nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	neznáme	nekrotizujúca fasciitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	neznáme	trombocytóza, leukocytóza, bazofília (so symptomatickou hyperhistaminémiou alebo bez nej)
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
	neznáme	hyperkalciémia
Psychické poruchy	veľmi časté	stav zmätenosti, úzkosť, depresia, nespavosť

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok/nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy, zvýšený intrakraniálny tlak, pseudotumor mozgu, závrat, parestézia
	neznáme	cerebrovaskulárna príhoda
Poruchy oka	veľmi časté	poruchy videnia, poruchy spojovky
Poruchy ucha a labyrintu	veľmi časté	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	arytmia
	neznáme	infarkt myokardu, myokarditída, perikarditída
Poruchy ciev	veľmi časté	začervenanie
	neznáme	arteriálna trombóza , venózna trombóza postihujúca rôzne miesta (napr. cerebrovaskulárna príhoda, infarkt myokardu, renálny infarkt), vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	respiračné zlyhanie, sucho v nose, astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	sucho v ústach, nauzea, vracanie, bolesť brucha, hnačka, zápcha, pankreatitída, cheilitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	erytém, vyrážka, pruritus, alopecia, hyperhidróza
	neznáme	erythema nodosum, akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť kostí
	neznáme	myozitída
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	renálny infarkt
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	genitálna ulcerácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	bolesť na hrudníku, zimnica, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina transamináz
	neznáme	zvýšená hladina histamínu

O prerušení liečby alebo pokračovaní v liečbe sa má rozhodnúť na základe zhodnotenia prínosu liečby oproti závažnosti nežiaducich účinkov.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Diferenciačný syndróm (predtým známy ako syndróm kyseliny retinovej) môže byť smrteľný a je charakterizovaný horúčkou, dyspnoe, akútnou respiračnou tiesňou, pľúcnymi infiltrátmi, pleurálnou a perikardiálnou efúziou, hypotenziou, edémom, zvýšením telesnej hmotnosti, hepatálnym, renálnym a multiorgánovým zlyhaním. Diferenciačný syndróm je často spojený s hyperleukocytózou. Prevencia a liečba diferenciačného syndrómu, pozri časť 4.4.

Leukocytóza/hyperleukocytóza sú časté nežiaduce účinky spojené s liečbou APL tretinoínom a môže ich sprevádzať diferenciačný syndróm. Väčšina prípadov leukocytózy/hyperleukocytózy sa však nie je spojená s výskytom diferenciačného syndrómu.

V klinických skúšaní sa pri kombinácii tretinoín/oxid arzenitý v porovnaní s kombináciou tretinoín/chemoterapia pozorovala zvýšená frekvencia výskytu hyperleukocytózy, predĺženia QTc intervalu a hepatotoxických účinkov. Hepatotoxicita sa vyskytla predovšetkým počas prvej fázy liečby (indukčná liečba) a je charakterizovaná hlavne zvýšením hladiny transamináz. Charakteristika, prevencia a liečba hyperleukocytózy, predĺženie QTc intervalu a hepatotoxické účinky, pozri časť 4.4.

Teratogenita: pozri časť 4.6.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti používania tretinoínu u detí. Bolo hlásených niekoľko prípadov zvýšenej toxicity u detí liečených tretinoínom, najmä zvýšený počet prípadov pseudotumoru mozgu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania tretinoínom sa môžu objaviť reverzibilné prejavy hypervitaminózy A (bolesť hlavy, nauzea, vracanie a mukokutánne príznaky).

Odporúčaná dávka v prípade akútnej promyelocytovej leukémie je jedna štvrtina maximálnej tolerovanej dávky u pacientov so solídnym tumorom (maximálna dávka: 195 mg/m²/deň) a je nižšia ako maximálna tolerovaná dávka u detí (60 mg/m²/deň).

V prípade predávkovania nie je k dispozícii žiadna špecifická liečba, je však dôležité, aby bol pacient liečený na špecializovanom hematologickom oddelení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, retinoidy na liečbu rakoviny, ATC: L01XF01.

Tretinoín je prirodzený metabolit retinolu a patrí do skupiny retinoidov zahŕňajúcej prirodzené a syntetické analógy.

Mechanizmus účinku

Podľa FAB-klasifikácie (French-American-British) hematologických ochorení je akútna promyelocytová leukémia (APL) klasifikovaná ako M3 a M3v forma akútnej myeloidnej leukémie (AML).

Mechanizmus účinku tretinoínu pri APL nie je úplne známy a môže byť spojený so špecifickou väzbou tretinoínu na jadrový receptor kyseliny retinovej (retinoic acid receptor, RAR) vzhľadom na to, že jadrový receptor alfa kyseliny retinovej (RAR α) je u pacientov s APL pozmenený fúziou s proteínom nazývaným PML. Farmakologické dávky tretinoínu indukujú proteolytickú degradáciu chimérického proteínu PML/RAR α , typického markera APL. Analýzy transkriptómu naznačujú, že tretinoín môže zbaviť PML/RAR α promótorov, v dôsledku čoho obnoví funkciu divokého typu RAR α a uvoľní sa blokáda diferenciácie.

Farmakodynamické účinky

Štúdie s tretinoínom *in vitro* preukázali indukciu diferenciácie a inhibíciu proliferácie buniek v transformovaných hemopoetických bunkových líniiach, vrátane línii ľudských myeloidných leukemických buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Tretinoín v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou alebo oxidom arzenitým inhibuje u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) proliferáciu a indukuje diferenciáciu promyelocytových blastov. S takouto koncepciou kombinovanej liečby sa môže dosiahnuť vysoká miera úplnej remisie a nízka miera relapsu.

Tretinoín v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou

Kombinácia tretinoínu s antracyklínovými chemoterapeutikami sa skúmala v rôznych klinických skúšaní u detí, dospelých a starších pacientov s APL. Jeden z medzinárodne uznávaných a akceptovaných liečebných režimov je protokol AIDA-2000. V tomto režime boli novodiagnostikovaní pacienti liečení počas indukčnej liečby dávkou tretinoínu 45 mg/m²/deň až do úplnej remisie, maximálne počas 45 dní. Potom nasledovali 3 cykly konsolidačnej liečby – v každom cykle 15-dňovej liečby sa použila rovnaká dávka. Počas udržiavacej liečby sa tretinoín podával každé 3 mesiace počas 15 dní v priebehu 2 rokov. Pacienti dostali rozdielne režimy chemoterapie – podľa ich rizika relapsu. Použitím tohto liečebného prístupu sa dosiahlo 6-ročné celkové prežítie 87,4 % a 6-ročné prežítie bez choroby 85,6 %. Tieto údaje sú v súlade s inými rozsiahlejšími klinickými skúšaniami (LPA99 a LPA2005, APL2000, AMLCG2009) s mierou úplnej remisie $\geq 90\%$, celkovým prežívaním 82 – 94 % a prežívaním bez choroby (disease-free survival, DFS) 82 – 90 %.

Tretinoín v kombinácii s oxidom arzenitým

Kombinácia tretinoín/oxid arzenitý sa skúmala v klinickom skúšaní APL0406. V tejto prospektívnej, randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdií non-inferiority fázy III bolo náhodne priradených 276 novodiagnostikovaných pacientov (dospelí vo veku 18 až 71 rokov) – u ktorých nebolo vysoké riziko APL (non-high risk APL) – na liečbu buď kombináciou tretinoín/oxid arzenitý (arsenic trioxide, ATO) alebo tretinoín/chemoterapia. Úplná remisia sa dosiahla u 100 % pacientov v skupine tretinoín/oxid arzenitý a u 97 % v skupine tretinoín/chemoterapia. Po sledovaní s mediánom 40,6 mesiacov bolo v skupine tretinoín/oxid arzenitý oproti skupine tretinoín/chemoterapia: prežítie bez výskytu udalosti 97,3 % oproti 80 % ($p < 0,001$), kumulatívna incidencia relapsu 1,9 % oproti 13,9 % ($p = 0,0013$) a celkové prežítie po 50 mesiacoch 99,2 % oproti 92,6 % ($p = 0,0073$). Pokiaľ ide o profily bezpečnosti liečebného režimu, u pacientov liečených kombináciou tretinoín/oxid arzenitý nežiaduce účinky pozostávali prevažne z častého zvýšenia hladín pečenej enzýmov, predĺženia QTc intervalu a hyperleukocytózy. Takmer u všetkých pacientov bola táto toxicita reverzibilná a zvládnuteľná dočasným vysadením lieku a úpravou dávky podľa odporúčaní protokolu, vrátane pridania hydroxymočoviny.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

U detí mala liečba kombináciou tretinoín/chemoterapia porovnateľné výsledky ako u dospelých pacientov. Napríklad v porovnaní s údajmi u dospelých v skúšaní APL93, kde bolo sledovaných 576 pacientov, z čoho bolo 31 novodiagnostikovaných detí (5 %), sa medzi dospelými a deťmi nepozorovali žiadne rozdiely čo sa týka celkovej remisie, 5-ročného relapsu, prežítia bez udalosti a celkového prežítia, ale signifikantne lepšie prežítie sa pozorovalo u detí po úprave počtu bielych krviniek a v prípade výskytu mikrogranulárneho M3 typu APL. Z hľadiska toxicity a porovnania s dospelými sa u detí a dospievajúcich pozorovala vyššia frekvencia výskytu pseudotumoru mozgu. Incidencia sa znižuje pri použití nižšej dávky tretinoínu.

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití tretinoínu v kombinácii s oxidom arzenitým v pediatrickej populácii.

Populácia starších pacientov

U starších pacientov (t. j. starších ako 60 rokov) sa APL diagnostikuje menej často. Zdá sa, že starší pacienti odpovedajú na liečbu minimálne tak, ako mladší pacienti, avšak miera odpovede a prežívania je v prípade konvenčnej liečby tretinoínom a chemoterapiou v tejto vekovej skupine nižšia pre vyššiu incidenciu skorej smrti a smrti v remisii. Vyšší výskyt prípadov skorej smrti v tejto vekovej skupine je v dôsledku väčšieho výskytu komorbidít v porovnaní s mladšími pacientmi.

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití tretinoínu v kombinácii s oxidom arzenitým u starších pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tretinoín je endogénny metabolit vitamínu A a prirodzene sa vyskytuje v plazme.

Absorpcia

Tretinoín sa po perorálnom podaní absorbuje tráviacim traktom a maximálne plazmatické koncentrácie sa u zdravých dobrovoľníkov dosiahnu po 3 hodinách.

Plazmatické koncentrácie tretinoínu vykazujú veľkú interindividuálnu a intraindividuálnu variabilitu.

Distribúcia

Tretinoín sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Po dosiahnutí maximálnych hladín plazmatická koncentrácia klesá s priemerným eliminačným polčasom 0,7 hodiny. Po podaní jednotlivej dávky 40 mg sa plazmatické koncentrácie vrátia na úroveň endogénnej hodnoty po 7 – 12 hodinách. Kumulácia po opakovaných dávkach sa nepozorovala a nedochádza ani k retencii tretinoínu v telesných tkanivách.

Biotransformácia

Počas kontinuálneho podávania sa môže vyskytnúť značné zníženie plazmatickej koncentrácie, pravdepodobne v dôsledku indukcie enzýmu cytochrómu P450, ktorý zvyšuje klírens a znižuje biologickú dostupnosť po perorálnom podaní.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie (60 %) je renálna exkrécia metabolitov vznikajúcich oxidáciou a glukuronidáciou, kým 30 % sa vylučuje stolicou. Tretinoín (kyselina all-*trans* retinová) sa izomerizuje na kyselinu 13-*cis*-retinovú a oxiduje na 4-oxometabolity. Tieto metabolity majú v porovnaní s tretinoínom dlhší biologický polčas a môže u nich dochádzať k miernej kumulácii.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Potreba úpravy dávkovania u pacientov s dysfunkciou obličiek alebo pečene sa neskúmala. V rámci preventívnych opatrení sa dávka zníži na 25 mg/m²/deň (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perorálne podávanie tretinoínu zvieratám ukázalo, že liečivo má u všetkých skúmaných druhov veľmi nízku akútnu toxicitu.

Experimentálne testy na zvieratách preukázali u všetkých skúmaných druhov nízku akútnu toxicitu perorálne podávaného tretinoínu. Po dlhodobjšom podávaní sa u potkanov vyskytol rozpad kostnej matrix závislý od dávky a času, zníženie počtu erytrocytov a zmeny v obličkách a semenníkoch v dôsledku toxicity.

U psov sa vyskytli predovšetkým poruchy spermatogenézy a hyperplázia kostnej drene.

Hlavné metabolity tretinoínu (4-oxotretinoín, izotretinoín a 4-oxoizotretinoín) sú v porovnaní s tretinoínom menej účinné v indukcii diferenciácie ľudských leukemických buniek (HL-60).

Štúdie subchronickej a chronickej toxicity u potkanov preukázali, že perorálna dávka bez pozorovaného účinku bola 1 mg/kg/deň alebo nižšia; u psov bola dávka 30 mg/kg/deň spojená s toxickými účinkami zahŕňajúcimi pokles telesnej hmotnosti, dermatologické a testikulárne zmeny.

Reprodukčné štúdie na zvieratách preukázali teratogénny účinok tretinoínu.

Mutagénny účinok tretinoínu sa nedokázal.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

vosk, žltý
sójový olej, hydrogenovaný
čiastočne hydrogenovaný sójový olej
sójový olej

Obal kapsuly:

želatína
glycerol (E 422)
karion 83: sorbitol, manitol, kukuričný škrob
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Liekovku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek sa nemá používať po uplynutí času použiteľnosti (EXP) uvedenom na vonkajšom balení.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka z hnedého skla: 100 mäkkých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Používanie a zaobchádzanie: Žiadne zvláštne požiadavky.

Likvidácia: Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0662/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. októbra 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022