
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vesanoid, 10 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

1 kapsułka miękka zawiera 10 mg tretynoiny (kwas all-*trans*-retinowy ang. all-*trans* retinoic acid, ATRA)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 kapsułka miękka zawiera 107,92 mg oleju sojowego oraz 1,93 mg - 2,94 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie

Owalne kapsułki składające się z dwóch części: żółtopomarańczowej i czerwono-brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vesanoid (tretynoina) w połączeniu z arsenu trójtlenkiem lub chemioterapią jest wskazany w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną, nawrotową lub oporną na chemioterapię ostrą białaczką promielocytową (ang. acute promyelocytic leukemia, APL) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Schematy leczenia

Skojarzenie tretynoiny z chemioterapią lub arsenu trójtlenkiem ma rozpoznaną skuteczność i prowadzi do bardzo wysokich współczynników remisji hematologicznych u pacjentów z potwierdzoną badaniami genetycznymi ostrą białaczką promielocytową, tj. pacjentów, których komórki blastyczne zawierają translokację t(15;17) potwierdzoną przez kariotypowanie lub fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*, FISH); lub gen fuzyjny PML/RARα (gen białaczki promielocytowej, ang. *promyelocytic leukaemia gene* oraz gen dla receptora kwasu retinowego alfa, ang. *retinoic acid receptor alpha*) oznaczony metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR). Potwierdzenie metodami badań genetycznych jest wymagane. Leczenie w połączeniu z arsenu trójtlenkiem wykazało skuteczność u pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką promielocytową z grupy o niskim lub pośrednim ryzyku. Z uwagi na to, że w ostrej białaczce promielocytowej występuje wysokie ryzyko zgonów z powodu krwotoków, zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, leczenie tretynoiną należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe już w przypadku podejrzenia choroby na podstawie morfologii.

W celu wyboru schematu leczenia należy rozważyć ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, na co wskazuje, badana przed rozpoczęciem leczenia, liczba leukocytów (ang. *white blood cell*, WBC) i liczba płytek krwi czyli kryteria stratyfikacyjne grup ryzyka (ang. *Sanz score*): wysokie ryzyko (WBC > 10x10⁹/L), pośrednie ryzyko (WBC ≤ 10x10⁹/L, płytki krwi ≤ 40x10⁹/L), niskie ryzyko (WBC ≤ 10x10⁹/L, płytki krwi > 40x10⁹/L).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

We wszystkich fazach leczenia, zalecana całkowita dawka dobową wynosi 45 mg/m² powierzchni ciała, w dwóch równo podzielonych dawkach, przyjmowanych doustnie u dorosłych i pacjentów w wieku podeszłym, tj. średnio pacjent przyjmuje 8 kapsułek na dobę (jedna kapsułka zawiera 10 mg tretynoiny).

Dzieci i młodzież

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tretynoiny u dzieci i młodzieży. U dzieci i młodzieży stosuje się taki sam schemat leczenia jak u dorosłych. Nie została jeszcze określona optymalna dawka tretynoiny dla dzieci i młodzieży. W celu zredukowania toksyczności związanej z tretynoiną, dawka dobową stosowana u dzieci i młodzieży może być zmniejszona do 25 mg/m² powierzchni ciała. Zmniejszenie dawki powinno być rozważone szczególnie u dzieci i młodzieży z objawami toksyczności, takimi jak bóle głowy niereagujące na leczenie.

Grupa wysokiego ryzyka

Dla pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby zgodnie z kryteriami stratyfikacyjnymi grup ryzyka (patrz punkt. 4.1) zaleca się skojarzone stosowanie tretynoiny, arsenu trójtlenku i chemioterapii (antracyklina) w leczeniu indukującym, a następnie w leczeniu konsolidującym tretynoinę z arsenu trójtlenkiem.

Pacjenci z hiperleukocytozą

Pacjenci z hiperleukocytozą (patrz punkt. 4.4) mogą otrzymać dodatkową chemioterapię w chwili rozpoczęcia leczenia indukcyjnego.

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Z uwagi na ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek, w celu zachowania ostrożności należy zmniejszyć tym pacjentom dawkę dobową do 25 mg/m² powierzchni ciała.

Opóźnienie, modyfikacja i ponowienie dawkowania

W przypadku wystąpienia zespołu różnicowania o ciężkim nasileniu (DS, patrz punkt. 4.4) należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia tretynoiną. Leczenie tretynoiną może wymagać wstrzymania w początkowym okresie zespołu ostrych objawów, ale może zostać wznowione, gdy objawy ustąpią. Jeśli wystąpi nadciśnienie śródczaszkowe lub guz rzekomy mózgu (patrz punkt. 4.4) zaleca się zmniejszenie dawki tretynoiny.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy żuć. Zalecane jest przyjmowanie kapsułek podczas posiłku lub wkrótce po nim.

Leczenie należy kontynuować do momentu uzyskania całkowitej remisji lub maksymalnie przez 90 dni.

Po osiągnięciu indukcji remisji, należy rozpocząć leczenie konsolidujące z zastosowaniem w skojarzeniu tretynoiny i arsenu trójtlenku lub tretynoiny z chemioterapią antracyklina. Tak jak w leczeniu indukującym, w leczeniu konsolidującym stosuje się całkowitą dawkę dobową tretynoiny 45 mg/m² powierzchni ciała, w dwóch równo podzielonych dawkach, przyjmowanych doustnie. Należy zastosować kilka cykli leczenia konsolidującego. Obecnie wytyczne zalecają stosowanie okresów przerw w podawaniu tretynoiny po uzyskaniu remisji choroby oraz w fazie cykli leczenia konsolidującego.

W leczeniu podtrzymującym tretynoinę należy stosować w takich samych dawkach jak w leczeniu indukującym i konsolidującym. Tak jak w leczeniu konsolidacyjnym, w przypadku leczenia tretynoiną w terapii podtrzymującej, zaleca się stosowanie okresów przerw w podawaniu produktu leczniczego.

Należy rozważyć wytyczne (protokoły) praktyk krajowych lub lokalnych ponieważ praktyka kliniczna może różnić się w poszczególnych krajach Unii Europejskiej lub krajowych ośrodkach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tretynoinę, inne retynoidy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Tretynoina wykazuje działanie teratogenne i jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Stosowanie tretynoiny w skojarzeniu z witaminą A, tetracyklinami, retynoidami (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tretynoinę należy podawać pacjentom z ostrą białaczką promielocytową wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych lub onkologicznych.

Leczenie wspomagające u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (na przykład zapobieganie krwawieniom i wczesne leczenie zakażeń) powinno być kontynuowane podczas leczenia tretynoiną. Należy prowadzić częstą kontrolę profilu hematologicznego, układu krzepnięcia, badań czynnościowych wątroby oraz stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

Pomocniczo, aby zapobiegać zaburzeniom krzepnięcia krwi związanym z przebiegiem ostrej białaczki promielocytowej stosuje się świeżo mrożone osocze lub fibrynogen oraz transfuzje płytek krwi, aby utrzymać stężenie płytek na poziomie $> 30 - 50 \times 10^9/L$, fibrynogenu $> 100 - 150 \text{ mg/dL}$. Należy oznaczać te wartości codziennie i stosować postępowanie zapobiegające podczas całej fazy indukującej aż do usunięcia objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych świadczących o zaburzeniach krzepnięcia krwi.

Zespół różnicowania (poprzednio stosowana nazwa: zespół kwasu retinowego)

W badaniach klinicznych często obserwowano hiperleukocytozę, niekiedy związaną z zespołem różnicowania (ang. *differentiation syndrome*, DS). Zespół DS był opisywany u wielu pacjentów z ostrą białaczką promielocytową leczonych tretynoiną (około 26% w niektórych badaniach klinicznych) lub w połączeniu z arsenu trójtlenkiem i może prowadzić do zgonu.

Zespół DS charakteryzuje się gorączką, dusznością, ostrą niewydolnością oddechową, naciekami w płucach, niedociśnieniem, wysiękami w jamie opłucnej i osierdza, obrzękami obwodowymi, zwiększeniem masy ciała i może doprowadzić do niewydolności oddechowej, wątroby, nerek i niewydolności wielonarządowej. Pełnoobjawowy zespół DS to choroba zagrażająca życiu. Bardzo ważne jest jego wczesne rozpoznanie i leczenie. Zespół DS często jest związany z hiperleukocytozą (patrz „Hiperleukocytoza”).

Zwiększony współczynnik BMI został zidentyfikowany jako czynnik prognostyczny zespołu DS. Dlatego pacjenci ze zwiększonym współczynnikiem BMI powinni być starannie monitorowani podczas leczenia, szczególnie parametry dotyczące czynności układu oddechowego, diurezy i stężenia kreatyniny.

Jeżeli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe związane z tym zespołem, należy natychmiast zastosować leczenie deksametazonem (10 mg dożylnie co 12 godzin co najmniej przez 3 dni lub do momentu ustąpienia objawów).

W przypadku zespołu DS o ciężkim nasileniu należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia tretynoiną.

Hiperleukocytoza

W przypadku pacjentów z hiperleukocytozą należy zastosować leczenie chemioterapią opartą na antracyklinie w pełnej dawce. Zaleca się zastosowanie natychmiastowego leczenia pacjentów z liczbą leukocytów (WBC) $\geq 5 \times 10^9/L$ zarówno podczas diagnozowania jak i na jakimkolwiek etapie leczenia.

W przypadku skojarzonego leczenia z arsenu trójtlenkiem, należy rozważyć zastosowanie hydroksymocznika w leczeniu leukocytozy, aby utrzymać WBC $< 10\ 000/\mu L$.

Guz rzekomy mózgu

Tretynoina może powodować wystąpienie nadciśnienia śródczaszkowego/guza rzekomego mózgu. Guz rzekomy mózgu to samoistne nadciśnienie śródczaszkowe z obrzękiem mózgu bez obecności guza, klinicznie objawiający się bólem głowy, występowaniem tarczy zastoinowej, podwójnym widzeniem i możliwymi przemijającymi stanami utraty przytomności.

Stosowanie w skojarzeniu innych produktów leczniczych takich jak tetracykliny może zwiększyć ryzyko występowania nadciśnienia śródczaszkowego/guza rzekomego mózgu (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia nadciśnienia śródczaszkowego/guza rzekomego mózgu zalecane jest zmniejszenie dawki tretynoiny i podanie diuretyków (acetazolamid), kortykosteroidów i (lub) analgetyków.

Dzieci i młodzież

Guz rzekomy mózgu (patrz punkt. 4.8) występuje częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Dane z badań klinicznych wskazują na zmniejszone występowanie guza rzekomego mózgu podczas zastosowania mniejszej dawki tretynoiny, bez pogorszenia wyników. Dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki do 25 mg/m^2 powierzchni ciała u dzieci z objawami toksyczności, takimi jak ból głowy niereagujące na leczenie (patrz punkt. 4.2).

Wydłużenie odstępu QTc

W przypadku skojarzonego leczenia tretynołą i arsenu trójtlenkiem, zaobserwowano wydłużenie odstępu QTc. To może prowadzić do zagrażającej życiu arytmii typu *Torsade de pointes*.

W celu kontroli wydłużenia odstępu QTc zaleca się monitorowanie EKG przed i w trakcie leczenia, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka.

Hepatotoksyczność

Hepatotoksyczność jest zwiększona podczas skojarzonego leczenia tretynołą i arsenu trójtlenkiem. Toksyczność wpływ na wątrobę występował głównie w pierwszej fazie leczenia (leczenie indukcyjne) i charakteryzuje się przede wszystkim zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Obserwowane uszkodzenie wątroby jest odwracalne w momencie przerwania stosowania arsenu trójtlenkiem i (lub) tretynoiny.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych retynoidami o działaniu ogólnym, w tym tretynołą, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk i wahania nastroju. Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Czujność rodziny lub przyjaciół może być pomocna w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego pacjenta.

Inne

W przypadku zespołu Sweeta lub ostrego neutrofilowego zapalenia skóry z gorączką, odnotowano zdecydowaną poprawę po leczeniu kortykosteroidami.

W pierwszym miesiącu leczenia istnieje ryzyko zakrzepów (zarówno żylnych, jak i tętniczych), które mogą dotyczyć każdego układu narządów wewnętrznych (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tretynołą w skojarzeniu z lekami przeciwfibrynolitycznymi, takimi jak kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy i aprotynina (patrz punkt 4.5).

Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy z uwagi na możliwość wystąpienia hiperkalcemii.

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkt. 4.6)

Tretynoina jest retynoidem. Zaobserwowano działanie teratogenne u osób stosujących leki retynoidowe. W związku z tym, leczenie tretynoiną u pacjentki w wieku rozrodczym można rozpocząć tylko wtedy, gdy została ona poinformowana o zagrożeniach wynikających z zajścia w ciążę podczas leczenia tretynoiną. Pacjentka powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji a testy ciążowe muszą być wykonane przed rozpoczęciem leczenia i w odstępach comiesięcznych przez cały okres leczenia.

Produkty antykoncepcyjne zawierające progestagen w bardzo małych dawkach („minipigułki”) są nieodpowiednią metodą zapobiegania ciąży podczas leczenia tretynoiną (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy zawiera 1,93 - 2,94 mg sorbitolu w każdej kapsułce miękkiej. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenie z (patrz też punkt 4.3):

- Innymi retynoidami: ryzyko wystąpienia objawów sugerujących hiperwitaminozę A.
- Witaminą A: ryzyko wystąpienia objawów sugerujących hiperwitaminozę A dla dobowych dawek większych niż 10 000 UI.
- Tetracyklinami: ryzyko wystąpienia nadciśnienia śródczaszkowego (guza rzekomego mózgu).

Wpływ pożywienia na biodostępność tretynoiny nie został ustalony. Ponieważ wiadomo, że biodostępność retynoidów jako grupy zwiększa się, jeśli przyjmowane są z pokarmem, zaleca się podawanie produktu Vesanoïd podczas posiłku lub wkrótce po jego spożyciu.

Ponieważ tretynoina jest metabolizowana w wątrobie przez układ cytochromu P450, istnieje możliwość zmiany parametrów farmakokinetycznych u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki, które pobudzają lub hamują ten układ enzymatyczny. Leki, które na ogół pobudzają aktywność enzymów wątrobowych należących do układu cytochromu P450, to m.in. ryfampicyna, glikokortykoidy, fenobarbital i pentobarbital. Leki, które zazwyczaj hamują aktywność enzymów wątrobowych należących do układu cytochromu P450, to ketokonazol, cymetydyna, erytromycyna, werapamil, diltiazem i cyklosporyna. Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazały, że jednoczesne podawanie, w szczególności doustnych leków przeciwgrzybiczych typu imidazolu i triazolu, może zwiększać toksyczność tretynoiny. Zaleca się szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z doustnie podawaną tretynoiną.

Przypadki powikłań zakrzepowych prowadzących do zgonu były rzadko opisywane u pacjentów leczonych jednocześnie tretynoiną i lekami przeciwfibrinolitycznymi, takimi jak kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy i aprotynina (patrz punkt 4.4). Dlatego, w przypadku stosowania jednoczesnego tretynoiny z tymi lekami należy zachować ostrożność.

Brak danych dotyczących możliwych interakcji farmakokinetycznych między tretynoiną a daunorubicyną, idarubicyną i cytarabiną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Każda z uwag wymienionych poniżej powinna być rozpatrywana po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby i konieczności pilnego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym i Antykoncepcja u kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym leczenie tretynoiną można rozpocząć tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki:

- Pacjentka została poinformowana przez lekarza prowadzącego o zagrożeniach wynikających z zajścia w ciążę podczas leczenia tretynoiną lub w ciągu miesiąca od jego zakończenia.
- Pacjentka zgadza się przestrzegać wymaganych sposobów skutecznego zapobiegania ciąży. Niezwykle istotne jest, aby pacjentki w wieku rozrodczym, które leczone są tretynoiną, stosowały skuteczne metody antykoncepcji w sposób nieprzerwany podczas całego okresu leczenia i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).
- Testy ciążowe muszą być wykonywane w odstępach comiesięcznych przez cały okres leczenia.

Ciąża

Tretynoina ma działanie teratogenne (patrz punkty 4.3 i 5.3). Tretynoina jest retynoidem, a działanie teratogenne zaobserwowano u osób stosujących leki retynoidowe.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tretynoiny u kobiet w okresie ciąży, ale istnieje wysokie ryzyko ciężkiego uszkodzenia płodu, zwłaszcza w przypadku podawania tretynoiny w pierwszym trymestrze ciąży.

Vesanoid jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży, w szczególności podczas pierwszego trymestru oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy stan kliniczny kobiety (ciężki stan pacjenta, natychmiastowa potrzeba leczenia), wymaga stosowania tretynoiny.

Jeśli Vesanoid jest podawany we wczesnym okresie ciąży, pacjentka musi zostać ostrzeżona o ryzyku działania teratogennego Vesanoidu i ryzyku wystąpienia ciężkich wad rozwojowych płodu.

Karmienie piersią

W przypadku rozpoczęcia leczenia tretynoiną należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących stosowania u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vesanoid wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie jeśli u pacjentów występują zawroty lub silne bóle głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie bezpieczeństwa

U pacjentów otrzymujących zalecane dawki dobowe tretynoiny, najczęściej występujące działania niepożądane odpowiadają objawom przedmiotowym i podmiotowym hiperwitaminozy A (podobnie jak w przypadku innych retynoidów).

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zgłoszono w kluczowych badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane są przedstawione zgodnie z klasyfikacją MedDRA i częstością występowania [bardzo często ($\geq 1/10$)]. Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu są również zawarte w tabeli w kategorii częstości występowania „nieznana” (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Martwicze zapalenie powięzi
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytoza, leukocytoza, bazofilia (z lub bez objawów hiperhistaminemii)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Nieznana	Hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Stan splątania, lęk, depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, rzekomy guz mózgu, zawroty głowy, parestezje
	Nieznana	Incydent naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia spojówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Osłabienie słuchu
Zaburzenia serca	Bardzo często	Zaburzenia rytmu serca
	Nieznana	Zawał mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
	Nieznana	Zakrzepica (zarówno żył jak i tętnic) w wielu miejscach (np. incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego, zawał nerki), zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Niewydolność oddechowa, suchość błony śluzowej nosa, astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość w ustach, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki, zapalenie czerwieni wargowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Rumień, wysypka, świąd, łysienie, nadmierna potliwość
	Nieznana	Rumień guzowaty, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką (zespół Sweeta)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból kości
	Nieznana	Zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zawał nerki
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Owrzodzenie narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, dreszcze, złe samopoczucie,
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Nieznana	Zwiększenie stężenia histaminy we krwi

Decyzja o przerwaniu lub kontynuacji leczenia powinna być podejmowana w oparciu o ocenę korzyści wynikających z leczenia w stosunku do stopnia nasilenia działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania (poprzednio stosowana nazwa: zespół kwasu retinowego) może prowadzić do zgonu i charakteryzuje się gorączką, dusznością, ostrą niewydolnością oddechową, naciekaniami

w płucach, wysiękami w jamie opłucnej i osierdza, niedociśnieniem, obrzękami obwodowymi, zwiększeniem masy ciała, niewydolnością wątroby, nerek i niewydolnością wielonarządową. Zespół różnicowania jest często związany z hiperleukocytozą. Zapobieganie i leczenie zespołu różnicowania patrz punkt. 4.4.

Leukocytoza czy hiperleukocytoza to częste działania niepożądane związane z leczeniem APL tretynoiną i może im towarzyszyć zespół różnicowania. Jednak większość przypadków leukocytozy czy hiperleukocytozy nie jest związana z zespołem różnicowania.

W badaniach klinicznych zaobserwowano, że leczenie tretynoiną w skojarzeniu z arsenu trójtlenkiem zwiększyło częstość występowania hiperleukocytozy, wydłużenia odstępu QTc i hepatotoksyczności w porównaniu do skojarzonego leczenia tretynoiny z chemioterapią. Toksyczny wpływ na wątrobę występował głównie w pierwszej fazie leczenia (leczenie indukcyjne) i charakteryzuje się przede wszystkim zwiększeniem aktywności aminotransferaz.

Charakterystyka, zapobieganie i leczenie hiperleukocytozy, wydłużenia odstępu QTc i objawów hepatotoksyczności patrz punkt 4.4

Działanie teratogenne: patrz punkt 4.6.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tretynoiny u dzieci są ograniczone. Istnieje kilka doniesień dotyczących zwiększonej toksyczności u dzieci leczonych tretynoiną, zwłaszcza w postaci rzekomego guza mózgu. (patrz punkt. 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania tretynoiny mogą wystąpić odwracalne objawy hiperwitaminozy A (ból głowy, nudności, wymioty, objawy śluzówkowo-skórne).

Zalecana dawka w ostrej białaczce promielocytowej wynosi jedną czwartą maksymalnej dawki tolerowanej u pacjentów z guzami litymi (maksymalna dawka: 195 mg/m² powierzchni ciała na dobę) i jest mniejsza niż maksymalna dawka tolerowana u dzieci (60 mg/m² powierzchni ciała na dobę).

Brak swoistego sposobu leczenia w przypadku przedawkowania, ważne jest jednak, aby pacjent był leczony na specjalistycznym oddziale hematologicznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek cytostatyczny - wpływający na różnicowanie komórek
kod ATC: L01XX14

Tretynoina jest naturalnym metabolitem retinolu i należy do grupy retinoidów, w skład której wchodzi naturalne i syntetyczne analogi retinolu.

Mechanizm działania

Według klasyfikacji chorób hematologicznych FAB (francusko-amerykańsko-brytyjskiej), ostra białaczka promielocytowa morfologicznie odpowiada podtypowi M3 i M3v ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML).

Mechanizm działania tretynoiny w APL nie jest do końca poznany, może być związany z określonym wiązaniem tretynoiny z jądrowym receptorem kwasu retinowego (ang. nuclear retinoid acid receptor, RAR), ponieważ jądrowy receptor alfa kwasu retinowego (RARa) ulega modyfikacji u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową pod wpływem fuzji z białkiem o nazwie PML. Farmakologiczne dawki tretynoiny wywołują proteolityczną degradację białek chimerycznych PML/RARa, których występowanie jest cechą charakterystyczną APL. Analizy transkryptomu sugerują, że tretynoina może wyczyścić PML/RARa z aktywatorów, przywracając w ten sposób funkcje dzikiego typu RARa i zwalniając blokady różnicowania.

Efekty farmakodynamiczne

W badaniach tretynoiny *in vitro* wykazano indukcję zróżnicowania i hamowanie proliferacji komórek w transformowanych liniach komórkowych układu krwiotwórczego, w tym również w liniach komórkowych ludzkiej białaczki szpikowej.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

U pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL), tretynoina w połączeniu z chemioterapią cytotoksyczną lub arsenu trójtlenkiem hamuje proliferację i indukuje zróżnicowanie promielocytowych komórek blastycznych. Dzięki takiej skojarzonej terapii można osiągnąć wysokie wskaźniki całkowitej remisji i niskie wskaźniki nawrotów.

Tretynoina w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną

Skojarzone leczenie tretynoiny i chemioterapeutykami antracykliny badano w różnych badaniach klinicznych z udziałem dzieci, dorosłych i osób starszych z APL. Jednym z ustalonych i zaakceptowanych międzynarodowo schematów leczenia jest protokół AIDA2000. W tym schemacie nowo zdiagnozowani pacjenci byli leczeni indukująco stosując 45 mg/m² powierzchni ciała na dobę tretynoiny do całkowitej remisji, przez maksymalnie 45 dni. Później następowały 3 cykle 15 dniowe leczenia konsolidującego, z taką samą dawką w każdym cyklu. Podczas leczenia podtrzymującego podawano tretynoinę raz na 3 miesiące przez 15 dni przez 2 lata. Pacjenci otrzymywali różne schematy chemioterapii, zgodne z ryzykiem nawrotu choroby. Korzystając z tej metody leczenia osiągnięto 6-letnie całkowite przeżycie na poziomie 87,4% i 6-letnie przeżycie bez choroby na poziomie 85,6%. Dane te są zgodne z innymi, większymi badaniami klinicznymi (LPA99 i LPA2005, APL2000, AMLCG2009) ze stopą całkowitej remisji $\geq 90\%$, całkowitego przeżycia między 82% a 94% i czasem przeżycia bez objawów choroby od 82% do 90%.

Tretynoina w skojarzeniu z arsenu trójtlenkiem

Skojarzone leczenie tretynoina z trójtlenkiem arsenu badano w badaniu klinicznym APL0406. W tym prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym, badaniu otwartym III fazy, 276 pacjentów (dorosłych w wieku od 18 lat do 71 lat) z nowo rozpoznaną APL bez grupy o wysokim ryzyku było losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tretynoinę z arsenu trójtlenek (ATO) lub tretynoinę z chemioterapią. Całkowitą remisję uzyskano odpowiednio u 100% w grupie stosującej tretynoinę z arsenu trójtlenek i u 97% w grupie stosującej tretynoinę z chemioterapią. Po obserwacji wynoszącej średnio 40,6 miesiąca, czas przeżycia bez objawów choroby, skumulowana częstość nawrotów i przeżycia ogółem na 50 miesięcy na pacjenta w leczeniu tretynoina z arsenu trójtlenkiem w stosunku do leczenia tretynoina z chemioterapią wynosiły odpowiednio 97,3% i 80%, 1,9% i 13,9%, 99,2% i 92,6% (odpowiednio $P < 0,001$, $p = 0,0013$, $P = 0,0073$). Biorąc pod uwagę bezpieczeństwo schematów leczenia, dla pacjentów otrzymujących tretynoinę z arsenu trójtlenek, działania niepożądane to głównie często występujące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wydłużenia odstępu QTc i hiperleukocytozy. U prawie wszystkich pacjentów ta toksyczność była odwracalna i możliwa

do opanowania poprzez czasowe przerwanie stosowania leku i dopasowanie dawek zgodnie z zaleceniami, łącznie z dodaniem hydroksymocznika.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży leczenie tretynoiną w skojarzeniu z chemioterapią daje porównywalne wyniki jak u dorosłych. Na przykład, w porównaniu do danych u dorosłych w badaniu APL93, 576 pacjentów i 31 nowo zdiagnozowanych dzieci (5%) było badanych i nie zaobserwowano różnicy między dziećmi a dorosłymi dla odsetka całkowitej remisji, 5-letniej częstości nawrotów, przeżycia wolnego od incydentów i przeżycia ogółem, jednak zaobserwowano znacznie lepsze wartości przeżycia u dzieci po dostosowaniu do liczby leukocytów i występowania mikrogranular M3 variantu APL. Pod względem toksyczności, w porównaniu do dorosłych, zaobserwowano u dzieci i młodzieży większą częstość występowania guza rzekomego mózgu. Częstość zmniejsza się wraz z zastosowaniem mniejszej dawki tretynoiny.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tretynoiny w skojarzeniu z arsenu trójtlenkiem u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w wieku podeszłym

APL jest rzadziej diagnozowane u osób w wieku podeszłym (pacjenci w wieku powyżej 60 lat). Osoby starsze reagują na leczenie co najmniej tak samo dobrze jak młodszy pacjenci, ale wskaźniki odpowiedzi na leczenie i przeżycia są niższe w tym wieku, ze względu na większą częstość występowania wczesnych zgonów i zgonów w remisji, gdy stosowane jest konwencjonalne leczenie tretynoiny z chemioterapią. Wyższy odsetek przedwczesnych zgonów w tej grupie wiekowej w porównaniu z młodszymi pacjentami, jest spowodowany większą liczbą chorób współistniejących.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tretynoiny w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu u osób w wieku podeszłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tretynoina jest endogennym metabolitem witaminy A i w normalnych warunkach występuje w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tretynoina wchłania się w przewodzie pokarmowym, a maksymalne stężenia w osoczu u zdrowych ochotników uzyskiwane są po 3 godzinach.

Stężenia tretynoiny w osoczu charakteryzuje duża zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza.

Dystrybucja

Tretynoina jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego, stężenia w osoczu zmniejszają się przy średnim okresie półtrwania fazy eliminacji wynoszącym 0,7 godziny. Stężenia w osoczu wracają do poziomu endogennego po upływie od 7 do 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki 40 mg. Nie obserwuje się kumulacji po zastosowaniu wielokrotnych dawek. Tretynoina nie jest zatrzymywana w tkankach ustroju.

Metabolizm

Podczas ciągłego podawania leku może dochodzić do zmniejszenia jego stężenia w osoczu, prawdopodobnie w wyniku indukcji enzymów układu cytochromu P450, co prowadzi do zwiększenia klirensu i zmniejszenia biodostępności po podaniu dawek doustnych.

Eliminacja

Metabolity są głównie wydalane w moczu (60%), powstają w wyniku reakcji utlenienia i sprzęgania z kwasem glukuronowym, podczas gdy 30% jest wydalane z kałem. Tretynoina (kwas all-*trans*-retinowy) ulega izomeryzacji do kwasu 13-*cis* retinowego i utleniany do 4-*oksy*-metabolitów. Metabolity mają dłuższe okresy półtrwania niż tretynoina i mogą ulegać akumulacji.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Konieczność zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie została zbadana. W celu zachowania ostrożności należy zmniejszyć dawkę do 25 mg/m² powierzchni ciała na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane po doustnym podaniu tretynoiny u zwierząt wskazują, że związek ten charakteryzuje się bardzo niską toksycznością ostrą u wszystkich badanych gatunków.

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że toksyczność ostra tretynoiny po podaniu doustnym była mała u wszystkich badanych gatunków. Po dłuższym czasie stosowania leku szczury wykazywały zależny od dawki i czasu rozpad substancji międzykomórkowej kości, zmniejszenie liczby erytrocytów i toksyczne zmiany w nerkach i jądrach.

U psów występowały głównie zaburzenia spermatogenezy i rozrost szpiku kostnego.

Główne metabolity tretynoiny (4-okso-tretynoina, izotretynoina i 4-okso-izotretynoina) są mniej skuteczne niż tretynoina pod względem indukcji różnicowania ludzkich komórek białaczkowych (HL-60).

Badania toksyczności podostrej i przewlekłej u szczurów wskazują, że dawka doustna, przy której nie obserwuje się szkodliwych zmian, jest równa lub mniejsza niż 1 mg/kg mc. na dobę; u psów dawka 30 mg/kg mc. na dobę wywoływała efekty toksyczne, w tym zmniejszenie masy ciała oraz zmiany w obrębie skóry i jąder.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt wykazały działanie teratogenne tretynoiny.

Nie stwierdzono działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Wosk pszczeły żółty

Uwodorniony olej sojowy

Częściowo uwodorniony olej sojowy

Olej sojowy

Oślonka kapsułki:

Żelatyna

Glicerol (E 422)

Karion 83: sorbitol (E 420), mannitol (E 421), skrobia (kukurydziana)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C, w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Butelkę przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego, zawierająca 100 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie do stosowania: Bez specjalnych wymagań.

Usuwanie pozostałości: Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6683

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 maja 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO