

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Vesanoid 10 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar:

Jedna meka kapsula sadrži 10 mg tretinoina (sve-*trans*-retinoična kiselina, ATRA).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži 107,92 mg sojinog ulja.

Jedna meka kapsula sadrži 1,93 – 2,94 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Ovalna kapsule s dvije boje narančastožuta/crvenkastosmeđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vesanoid (tretinoin) se primjenjuje u kombinaciji s arsenovim trioksidom ili kemoterapijom za liječenje bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) koja je tek dijagnosticiranom, ponovljena (relaps) ili na kemoterapiju otporna (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Režimi liječenja

Poznato je da je kombinacija tretinoina s kemoterapijom ili arsenovim trioksidom djelotvorna i da uzrokuje vrlo visoke stope hematološke remisije u bolesnika s genetički potvrđenom APL, odnosno, u bolesnika kod kojih postoji translokacija t(15;17) utvrđena metodama kariotipizacije i FISH analize ili je metodom PCR-a utvrđena PML/RARa fuzija. Prema tome, nužna je genetska potvrda dijagnoze. Kombinirano liječenje s arsenovim trioksidom pokazalo se kao učinkovita opcija liječenja u bolesnika u kojih je tek dijagnosticirana APL niskog do srednjeg rizika. Međutim, obzirom da je APL karakterizirana visokim rizikom od rane hemoragijske smrti, prema trenutnim je preporukama potrebno započeti s liječenjem tretinoinom što je prije moguće, već temeljem morfološkog nalaza.

U izboru strategije liječenja potrebno je uzeti u obzir rizik od relapsa - na kojega upućuje preterapijski broj bijelih krvnih stanica (eng. *white blood cell count*, WBC) i broj trombocita (*Sanz score*), a definira se kao visok ($WBC > 10 \times 10^9/L$), srednji ($WBC \leq 10 \times 10^9/L$, broj trombocita $\leq 40 \times 10^9/L$) i nizak rizik ($WBC \leq 10 \times 10^9/L$, broj trombocita $> 40 \times 10^9/L$).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U svim fazama liječenja odraslih i starijih bolesnika s APL preporučuje se oralna primjena ukupne dnevne doze od 45 mg/m^2 tjelesne površine, podijeljeno u dvije jednake doze. To je otprilike 8 kapsula po bolesniku po danu (jedna kapsula sadrži 10 mg tretinoina).

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene tretinoina u djece su ograničeni.

U djece je primjenjiv isti režim liječenja kao i u odraslih. Optimalna pedijatrijska doza tretinoina još nije utvrđena. U svrhu pokušaja smanjenja toksičnosti tretinoina, dnevna doza primijenjena u djece može se smanjiti na 25 mg/m². Smanjenje doze posebno je potrebno razmotriti u djece sa simptomima intoksikacije, kao što je perzistentna glavobolja.

Bolesnici kod kojih postoji velik rizik

U bolesnika u kojih, obzirom na broj trombocita (*Sanz score*) (vidjeti dio 4.1), postoji velik rizik od relapsa, liječenje se provodi trokomponentnom kombinacijom tretinoina, arsenovog trioksida i kemoterapije (antraciklini) za indukciju, nakon čega slijedi konsolidacija tretinoinom i arsenovim trioksidom.

Bolesnici s hiperleukocitozom

Bolesnici s hiperleukocitozom (vidjeti dio 4.4) mogu primiti dodatnu kemoterapiju pri samom početku terapije indukcije.

Bolesnici s oštećenjima funkcije jetre i/ili bubrega

Budući da postoje samo ograničeni podaci o bolesnicima s oštećenjima jetre i/ili bubrega, dozu je kao mjeru opreza potrebno smanjiti na 25 mg/m².

Odgajanje doze, modifikacija i ponovna inicijacija

U slučaju teškog oblika sindroma diferencijacije (DS, vidjeti dio 4.4) treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja tretinoinom. Liječenje tretinoinom može biti potrebno obustaviti tijekom inicijalnog akutnog simptomatskog perioda, ali se može nastaviti kada se simptomi povuku.

Ako dođe do intrakranijalne hipertenzije/pseudotumora cerebri (vidjeti dio 4.4), preporuča se smanjiti dozu tretinoina.

Način primjene

Preporučuje se cijelu kapsulu popiti s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati. Preporučuje se uzeti kapsule uz obrok ili neposredno nakon obroka.

Liječenje treba nastaviti dok se ne postigne potpuna remisija ili najduže 90 dana.

Nakon završetka terapije indukcije, potrebno je započeti terapiju konsolidacije kombinacijom tretinoina i arsenovog trioksida ili tretinoina i kemoterapije na bazi antraciklina. Kao i u terapiji indukcije, jednaka peroralna doza tretinoina od 45 mg/m² tjelesne površine, podijeljena u 2 jednake doze preporuča se tijekom konsolidacije. Potrebno je nekoliko ciklusa terapije konsolidacije tretinoinom. Trenutne upute preporučuju periode u kojima se tretinoin primjenjuje nakon remisije i tijekom ciklusa konsolidacije.

Ako se primjenjuje terapija održavanja, tretinoin je potrebno primjenjivati u jednakoj dozi kao i u fazi indukcije, odnosno konsolidacije. Što se tiče terapije konsolidacije, u slučaju terapije održavanja tretinoinom, liječenje mora uključivati intervale bez primjene lijeka ('pulsna terapija').

Kako se klinička praksa diljem EU ili između nacionalnih centara može razlikovati, treba uzeti u obzir nacionalne/lokalne smjernice/protokole prakse.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na tretinoin, druge retinoide, soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Tretinoin je teratogen. Kontraindiciran je tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6).

Primjena u kombinaciji s vitaminom A, tetraciklinima, retinoidima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tretinoin se smije primjenjivati u bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom samo pod strogim nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju hematoloških/onkoloških oboljenja.

Za čitavog trajanja liječenja tretinoinom moraju biti osigurane suportivne mjere potrebne bolesnicima oboljelim od akutne promijelocitne leukemije, na primjer profilaksa krvarenja i brza terapija u slučaju infekcije. Treba često provjeravati bolesnikov hematološki profil, profil zgrušavanja krvi, rezultate testova funkcija jetre te razine triglicerida i kolesterola.

Supportivne mjere za suzbijanje koagulopatije povezane s APL uključuju transfuziju trombocita kako bi se održao broj trombocita $> 30 - 50 \times 10^9/L$ i primjenu svježe smrznute plazme ili fibrinogena kako bi se zadržala vrijednosti fibrinogena $> 100 - 150 \text{ mg/dL}$. Ove je vrijednosti potrebno pratiti na dnevnoj bazi i potrebno je nastaviti sa suportivnim mjerama tijekom čitave faze indukcije pa do nestanka kliničkih i laboratorijskih pokazatelja koagulopatije.

Sindrom diferencijacije (ranije poznat pod nazivom sindrom retinoične kiseline)

Tijekom kliničkih ispitivanja često je opažena hiperleukocitoza, ponekad povezana sa "sindromom diferencijacije" (eng. *Differentiation Syndrome*, DS). DS je zabilježen u mnogih bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom koji su liječeni tretinoinom (oko 26% slučajeva u pojedinim kliničkim ispitivanjima) ili vezano uz arsenov trioksid i može imati po život opasne posljedice.

DS je karakteriziran vrućicom, zaduhom, akutnim respiratornim distres sindromom, plućnim infiltratima, hipotenzijom, pleuralnim i perikardijalnim izljevimima, perifernim edemima, povećanjem tjelesne težine i može prerasti u zatajenje pluća, jetre, bubrega, te multi-organsko zatajenje. Potpuno razvijen DS je po život opasno stanje. Rano prepoznavanje i liječenje DS-a iz toga je razloga od iznimne važnosti. DS je često povezan s hiperleukocitozom (vidjeti dio 'Hiperleukocitoza').

Povišen indeks tjelesne mase (BMI) identificiran je kao faktor predikcije za DS. Iz toga je razloga bolesnike s povišenim BMI potrebno pažljivo nadzirati tijekom liječenja, posebice respiratornu funkciju, dijurezu i razinu kreatinina.

U bolesnika u kojih se pojave rani klinički znakovi ovog sindroma, mora se odmah započeti s liječenjem deksametazonom (10 mg u venu svakih 12 sati, tijekom najkraće 3 dana ili do povlačenja simptoma).

U slučaju teškog DS-a, treba razmisliti o privremenom prekidu liječenja tretinoinom.

Hiperleukocitoza

Bolesnike koji imaju hiperleukocitozu potrebno je liječiti punom dozom kemoterapije na bazi antraciklina. Hitno liječenje se preporuča bolesnicima s brojem bijelih krvnih stanica (WBC) $\geq 5 \times 10^9/L$ nakon dijagnoze ili u bilo kojem trenutku trajanja liječenja.

U slučaju kombiniranog liječenja leukocitoze tretinoinom i arsenovim trioksidom, a kako bi se održao $WBC < 10\,000/\mu L$, potrebno je razmotriti primjenu hidroskiuree.

Pseudotumor cerebri

Tretinoin može uzrokovati intrakranijalnu hipertenziju/pseudotumor cerebri. Pseudotumor cerebri je benigna intrakranijalna hipertenzija koja uključuje cerebralni edem, isključuje tumor, a klinički je karakteriziran glavoboljom, papiloedemom, diplopijom i mogućom promjenom stanja svijesti.

Istovremena primjena drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju intrakranijalnu hipertenziju/pseudotumor cerebri može povećati rizik od ovog stanja (vidjeti dio 4.5).

Ako se pojavi intrakranijalna hipertenzija/pseudotumor cerebri, preporuča se smanjiti dozu tretinoina kao i primijeniti diuretike (acetazolamid), kortikosteroide i/ili analgetike.

Pedijatrijska populacija

Pseudotumor cerebri (vidjeti dio 4.8) ima veću učestalost pojavljivanja u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih. Klinička ispitivanja pokazuju smanjenje učestalosti pojave pseudotumora cerebri kod primjene niže doze tretinoina, bez ugrožavanja rezultata liječenja. Iz toga je razloga u djece sa simptomima intoksikacije, kao što je perzistentna glavobolja (vidjeti dio 4.2), potrebno razmotriti smanjenje doze na 25 mg/m².

Produljenje QTc intervala

Kod primjene kombinirane terapije tretinoinom i arsenovim trioksidom, primijećeno je produljenje QTc intervala. To može uzrokovati po život opasne aritmije 'torsade de pointes'.

Za liječenje produljenja QTc intervala, preporuča se praćenje EKG-a prije i tijekom liječenja, posebno u bolesnika s postojećim faktorima rizika.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost se povećava kod kombinirane terapije tretinoinom i arsenovim trioksidom. Toksično djelovanje na jetru je većinom izraženo tijekom prve faze liječenja (terapija indukcije) i uglavnom karakterizirano povišenjem transaminaza. Opaženo oštećenje jetre je reverzibilno nakon prestanka liječenja arsenovim trioksidom i/ili tretinoinom.

Psihijatrijski poremećaji

U bolesnika liječenih sistemskim retinoidima, uključujući tretinoin, prijavljeni su slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjene raspoloženja. Potreban je poseban oprez u bolesnika s depresijom u anamnezi. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi depresije te ih prema potrebi uputiti na odgovarajuće liječenje. Poželjno je s navedenim problemima upoznati obitelj i prijatelje kako bi oni mogli uočiti pogoršanje psihičkog zdravlja.

Ostalo

Bolesnici sa Sweet sindromom ili akutnim febrilnim neutrofilnim dermatitisom dramatično su reagirali na terapiju kortikosteroidima.

Tijekom prvog mjeseca liječenja postoji rizik od tromboze (venske i arterijske) koja može uključiti bilo koji organski sustav (vidjeti dio 4.8). Stoga je potreban oprez kada se bolesnike liječi kombinacijom tretinoina i antifibrinolitikih lijekova kao što su traneksaminska kiselina, aminokaprnska kiselina ili aprotinin (vidjeti dio 4.5).

Budući da tijekom liječenja može doći do hiperkalcijemije, potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu.

Upute za bolesnice reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.6)

Tretinoin je retinoid, a teratogeni je učinak primijećen u ljudi koji su uzimali retinoide. Posljedično, liječenje tretinoinom je moguće započeti u žena reproduktivne dobi samo ako su obaviještene o riziku liječenja tretinoinom za trudnoću. Bolesnice trebaju koristiti pouzdanu metodu kontracepcije, a test na trudnoću se mora napraviti prije liječenja i tijekom liječenja u mjesečnim intervalima.

Mikrodozirani pripravci progestogena ("minipilule") nisu prikladna kontracepcijska metoda tijekom liječenja tretinoinom (vidjeti dio 4.6).

Ovaj lijek sadrži 1,93 – 2,94 mg sorbitola u jednoj mekoj kapsuli.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po mekoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije (vidjeti također dio 4.3)

- Ostali retinoidi: rizik od simptoma koji ukazuju na hipervitaminozu A.
- Vitamin A: rizik od simptoma koji ukazuju na hipervitaminozu A kod dnevnih doza većih od 10 000 UI.
- Tetraciklini: rizik od intrakranijalne hipertenzije (pseudotumor cerebri).

Učinak hrane na bioraspoloživost tretinoina nije okarakteriziran. Budući da se zna da se bioraspoloživost retinoida, kao skupine, povećava u prisutnosti hrane, preporučuje se da se Vesanoid uzima uz obrok ili neposredno nakon njega.

Budući da se tretinoin metabolizira putem jetrenog sustava P450, postoji mogućnost promjene farmakokinetičkih parametara u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji su ujedno i induktori ili inhibitori tog sustava. Lijekovi koji općenito induciraju jetrene enzime P450 uključuju rifampicin, glukokortikoide, fenobarbiton i pentobarbital. Lijekovi koji općenito inhibiraju jetrene enzime P450 su ketokonazol, cimetidin, eritromicin, verapamil, diltiazem i ciklosporin. Povećana toksičnost tretinoina (npr. pseudotumor cerebri, hiperkalcemija) je zabilježena tijekom istovremene primjene s azolnim antimikoticima (npr. flukonazol, vorikonazol, posakonazol). Čini se da je to posljedica farmakokinetičke interakcije koja uglavnom uključuje CYP3A4. Kombinacija s drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze ili makrolidi, npr. klaritromicin) također može potaknuti toksičnost tretinoina. Ako je potrebno, treba razmotriti smanjenje doze tretinoina.

U rijetkim su slučajevima zabilježene trombotske komplikacije sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su istovremeno liječeni tretinoinom i antifibrinolitičkim lijekovima kao što su traneksamatna kiselina, aminokaproatna kiselina ili aprotinin (vidjeti dio 4.4). Stoga je potreban oprez pri istovremenoj primjeni tretinoina i navedenih lijekova.

Ne postoje podaci o mogućoj farmakokinetičkoj interakciji između tretinoina i daunorubicina, idarubicina ili citarabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Sve dolje navedene mjere treba uzeti u obzir u usporedbi s težinom bolesti i hitnošću liječenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi.

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u žena

Liječenje tretinoinom može biti započeto u bolesnica reproduktivne dobi samo ako je svaki od sljedećih uvjeta zadovoljen:

- Bolesnica je obaviještena od strane liječnika o rizicima vezanim za trudnoću u slučaju da ostane trudna tijekom ili mjesec dana nakon liječenja tretinoinom.
- Bolesnica je spremna koristiti obavezne metode kontracepcije. Vrlo je bitno da svaka žena u reproduktivnoj dobi, a koja prolazi liječenje tretinoinom, bez prekida koristi pouzdanu metodu kontracepcije tijekom i mjesec dana nakon prestanka liječenja tretinoinom (vidjeti dio 4.4).
- Obavezno izvođenje testa na trudnoću jednom mjesečno tijekom liječenja.

Trudnoća

Tretinoin je teratogen (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Tretinoin je retinoid, a teratogeni je učinak primijećen u ljudi kod primjene retinoida.

U ljudi postoji ograničena količina podataka o primjeni tretinoina u trudnica, ali postoji velik rizik od ozbiljnih malformacija fetusa, posebno kada se tretinoin daje tijekom prvog tromjesečja.

Vesanoid se ne smije koristiti tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako kliničko stanje žene (ozbiljnost zdravlja bolesnice, hitna potreba za liječenjem) zahtijeva liječenje tretinoinom.

Ako se Vesanoid primijeni tijekom rane trudnoće, bolesnicu je potrebno upozoriti na rizik od teratogenog učinka Vesanoida i rizik od ozbiljne malformacije fetusa.

Dojenje

Ako se započinje terapija tretinoinom, dojenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Vesanoid ima blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na strojevima, naročito ako bolesnici imaju omaglicu ili tešku glavobolju.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U bolesnika liječenih preporučenim dnevnim dozama tretinoina najčešće nuspojave odgovaraju znakovima i simptomima sindroma hipervitaminoze A (kao i pri uzimanju drugih retinoida).

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište. Nuspojave su navedene prema učestalosti i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA) (vrlo često ($\geq 1/10$)). Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka na tržište također su uključene u tablicu pod kategorijom učestalost "nepoznato" (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sustav organa	Učestalost	Nuspojava(e)
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Nekrotizirajući fasciitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Trombocitoza, leukocitoza, bazofilija (sa ili bez simptomatske hiperhistaminemije)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
	Nepoznato	Hiperkalcemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Konfuzno stanje, anksioznost, depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja, povišen intrakranijski tlak, pseudotumor cerebri, omaglica, parestezija
	Nepoznato	Cerebrovaskularni inzult
Poremećaji oka	Vrlo često	Poremećaj vida, poremećaji konjunktive
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo često	Poremećaj sluha
Poremećaji srca	Vrlo često	Aritmija
	Nepoznato	Infarkt miokarda, miokarditis, perikarditis
Poremećaji krvožilnog sustava	Vrlo često	Crvenilo
	Nepoznato	Arterijska tromboza, venska tromboza na različitim mjestima (npr. cerebrovaskularni inzult, infarkt miokarda i bubrega), vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Respiratorno zatajenje, suhoća nosa, astma
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Suha usta, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, dijareja, konstipacija, pankreatitis, heilitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Eritem, osip, pruritus, alopecija, hiperhidroza

	Nepoznato	Nodozni eritem, akutna febrilna neutrofilna dermatoma (Sweetov sindrom)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Bol u kostima
	Nepoznato	Miozitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	Infarkt bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Genitalna ulceracija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol u prsima, zimica, slabost
Pretrage	Vrlo često	Povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina kolesterola u krvi, povišene transaminaze
	Nepoznato	Povišena razina histamina

Odluku o prekidu ili nastavku liječenja treba temeljiti na procjeni koristi liječenja u odnosu na težinu nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom diferencijacije

Sindrom diferencijacije (prethodno poznat kao sindrom retinoične kiseline) može imati smrtni ishod, a karakterizira ga vrućica, zaduha, akutni respiratorni distres sindrom, plućni infiltrati, pleuralni i perikardijalni izljevi, hipotenzija, edem, povećanje tjelesne težine, zatajenje jetre i bubrega, te multi-organsko zatajenje. Sindrom diferencijacije često je povezan s hiperleukocitozom. Za prevenciju i liječenje sindroma diferencijacije vidjeti dio 4.4.

Ostale odabrane nuspojave

Leukocitoza i hiperleukocitoza česte su nuspojave povezane s liječenjem APL-a tretinoinom i mogu uključivati sindrom diferencijacije. Međutim, većina slučajeva leukocitoze/hiperleukocitoze nije povezana sa sindromom diferencijacije.

U kliničkim ispitivanjima je zabilježena povećana učestalost hiperleukocitoze, produljenja QTc intervala i hepatotoksičnosti s kombiniranom terapijom tretinoina s arsenovim trioksidom u usporedbi s kombiniranom terapijom tretinoin/kemoterapija. Toksično djelovanje za jetru je većinom izraženo tijekom prve faze liječenja (terapija indukcije) i uglavnom je karakterizirano povišenjem transaminaza. Za karakteristike, prevenciju i liječenje hiperleukocitoze, produljenog QTc intervala i hepatotoksičnih učinaka vidjeti dio 4.4.

Teratogenost: vidjeti dio 4.6.

Pedijatrijska populacija

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti primjene tretinoina u djece. Zabilježeni su slučajevi povećane toksičnosti u djece liječene tretinoinom, naročito češća pojava pseudotumor cerebri (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja tretinoinom, mogu se pojaviti reverzibilni znakovi hipervitaminoze A (glavobolja, mučnina, povraćanje, simptomi na sluznici kože).

Preporučena doza u slučaju akutne promijelocitne leukemije iznosi jednu četvrtinu maksimalno podnošljive doze u bolesnika sa solidnim tumorima (maksimalna doza: 195 mg/m²/dan) te je manja od maksimalno podnošljive doze za djecu (60 mg/m²/dan).

Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja, no važno je da se bolesnik liječi na posebnom hematološkom odjelu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, Retinoidi za liječenje raka
ATK oznaka: L01XF01.

Tretinoin je prirodni metabolit retinola te pripada skupini retinoida, koja obuhvaća prirodne i sintetske analoge.

Mehanizam djelovanja

Sukladno FAB (Francusko-Američko-Britanska) klasifikaciji hematoloških bolesti, akutna promijelocitna leukemija (APL) klasificira se kao M3 i M3v oblik akutne mijeloide leukemije (AML).

Mehanizam djelovanja tretinoina u APL nije potpuno poznat, ali je moguće vezan za specifično vezanje tretinoina na receptor retinoične kiseline (RAR) u jezgri budući da je jezgri receptor alfa retinoične kiseline (RARA) promijenjen u bolesnika s APL fuzijom s proteinom naziva PML. Farmakološke doze tretinoina induciraju proteolitičku degradaciju PML/RARs kimernog proteina karakterističnog za APL. Analiza transkripcije sugerira da tretinoin može očistiti PML/RARA od promotora, što obnavlja funkciju divljeg tipa RARA i otpušta blokadu diferencijacije.

Farmakodinamički učinci

In vitro ispitivanja tretinoinom ukazala su na indukciju diferencijacije i inhibiciju stanične proliferacije u transformiranih hematopoetskih staničnih linija, uključujući ljudske stanične linije mijeloidne leukemije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika oboljelih od akutne promijelocitne leukemije (APL), tretinoin u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom ili arsenovim trioksidom inhibira proliferaciju i inducira diferencijaciju promijelocitnih blasta. S takvim pristupom kombiniranog liječenja, postižu se visoke stope potpune remisije i niskog relapsa.

Tretinoin u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom

Kombinacija tretinoina s antraciklinskom kemoterapijom ispitivana je u različitim kliničkim ispitivanjima s djecom, odraslima i starijim APL bolesnicima. Jedan od međunarodno utvrđenih i prihvaćenih režima liječenja je AIDA2000 protokol. U sklopu ovoga režima liječenja, bolesnike s tek dijagnosticiranom bolešću se tijekom terapije indukcije liječilo s 45 mg/m²/dan tretinoina do cjelokupne remisije, tijekom nadulje 45 dana. Nakon toga, slijedile su 3 serije terapije konsolidacije tijekom 15 dana liječenjem jednakim dozama u svakoj seriji. Tijekom terapije održavanja, tretinoin je primijenjen svaka 3 mjeseca po 15 dana, tijekom 2 godine. Sukladno njihovom riziku od relapsa, bolesnici su primali različit režim kemoterapije. Koristeći ovaj pristup liječenju, postignuto je u 87,4% bolesnika ukupno preživljavanje u 6 godina, a u 85,6% preživljavanje bez bolesti u 6 godina. Ovi su podaci u skladu s drugim većim kliničkim ispitivanjima (LPA99 i LPA2005, APL2000,

AMLCG2009) sa stopom cjelokupne remisije od $\geq 90\%$, ukupnim preživljavanjem od 82 do 94% i preživljavanja bez bolesti (DFS) od 82 do 90%.

Tretinoin u kombinaciji s arsenovim trioksidom

Kombinacija tretinoina i arsenovog trioksida ispitivana je u APL0406 kliničkom ispitivanju. U sklopu tog prospektivnog, randomiziranog, multicentričnog, tzv. otvorenog (*open-label*), ne-inferiornog kliničkog ispitivanja faze III, nasumično je za 276 bolesnika s tek dijagnosticiranom APL ne velikog rizika (odrasli između 18 i 71 godina starosti) dodijeljeno da primaju terapiju tretinoin/arsenov trioksid (ATO) ili tretinoin/kemoterapija. Cjelokupna remisija postignuta je u 100% liječenih terapijom tretinoina/arsenovog trioksida, odnosno, u 97% liječenih terapijom tretinoin/kemoterapija. Nakon prosječnog praćenja od 40,6 mjeseci, preživljenje bez događaja, kumulativna incidencija relapsa i ukupno preživljenje na 50 mjeseci za bolesnike na terapiji tretinoin/arsenov trioksid u odnosu na tretinoin/kemoterapiju bili su 97,2% nasuprot 80%, 1,9% nasuprot 13,9%, odnosno, 99,2% nasuprot 92,6% ($P < 0,001$, $P = 0,0013$ odnosno, $P = 0,0073$). Obzirom na sigurnosne profile režima liječenja, u bolesnika koji su primali tretinoin/arsenov trioksid, nuspojave su se većinom sastojale od čestog povišenja jetrenih enzima, produljenja QTc intervala i hiperleukocitoze. U gotovo svih bolesnika ovaj je toksični učinak bio reverzibilan i kontroliran privremenim prekidom terapije i prilagodbom doze prema preporukama protokola, uključujući dodavanje hidroksiuree.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija

Liječenje kombiniranom terapijom tretinoina i kemoterapije u djece daje rezultate usporedive s rezultatima u odraslih. Primjerice, u APL93 ispitivanju ispitano je 576 bolesnika od kojih je bilo 31 dijete s tek dijagnosticiranom bolešću (5%), usporedbom podataka za odrasle, nije primijećena razlika između djece i odraslih po pitanju stope cjelokupne remisije, petogodišnje stope relapsa, preživljenja bez događaja i ukupnog preživljenja, ali je primijećeno značajno veće preživljenje u djece nakon prilagodbe broja bijelih krvnih stanica i učestalosti mikrogranularne M3 varijante APL.

U smislu toksičnosti i usporedno s odraslima, primijećena je veća učestalost pseudotumora cerebri u djece i adolescenata. Incidencija se smanjuje s primjenom manje doze tretinoina.

Postoje samo ograničeni podaci vezano uz primjenu tretinoina s arsenovim trioksidom u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe

APL je rjeđe dijagnosticirana u starijih (bolesnici stariji od 60 godina). Stariji bolesnici u najmanju ruku jednako odgovaraju na terapiju kao i mlađi bolesnici, ali je stopa odgovora i preživljavanja niža u ove dobne skupine, zahvaljujući većoj učestalost rane smrti i smrti tijekom remisije kada se primjenjuje konvencionalno liječenje tretinoinom i kemoterapijom. Viša stopa rane smrti u ovo skupini je uslijed većeg komobiditeta u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Postoje samo ograničeni podaci vezano uz primjenu tretinoina s arsenovim trioksidom u starijoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tretinoin je endogeni metabolit vitamina A i uobičajeno se nalazi u plazmi.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tretinoin se apsorbira u probavnom sustavu, a u zdravih dobrovoljaca maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se nakon 3 sata.

Postoje velike varijacije u razini tretinoina u plazmi između različitih bolesnika kao i kod samog pojedinca.

Distribucija

Tretinoin se u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi. Nakon dostizanja najviših razina, koncentracije u plazmi opadaju uz srednje poluvrijeme eliminacije od 0,7 sati. Koncentracije u plazmi vraćaju se na endogene razine nakon jedne doze od 40 mg nakon 7 do 12 sati. Nakon višestrukih doza nije uočena akumulacija niti se tretinoin nakuplja u tjelesnim tkivima.

Biotransformacija

Tijekom kontinuirane primjene može doći do osjetnog pada koncentracije u plazmi, moguće zbog indukcije citokromnog enzima P-450, koji nakon peroralne primjene pospješuje klirens i smanjuje bioraspoloživost.

Tretinoin se osim CYP3A4 metabolizira i pomoću CYP26A1. Spojevi koji inhibiraju CYP26A1, poput ketokonazola, mogu dovesti do povećanja izloženosti tretinoinu. Još uvijek nedostaju klinički dokazi o relativnoj uključenosti ovog enzima u ukupni metabolizam tretinoina.

Eliminacija

Većina izlučivanja metabolita nastalih procesom oksidacije i glukuronidacije odvija se putem bubrega (60%) dok se 30% izlučuje fecesom. Tretinoin (sve-*trans*-retinoična kiselina) se izomerizira u 13-*cis*-retinoičnu kiselinu i oksidira u 4-okso metabolite. Ovi metaboliti imaju dulje poluvrijeme eliminacije nego tretinoin i mogu se akumulirati.

Zatajenje jetre i bubrega

Nije istražena potreba za prilagodbom doza u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. U takvih bolesnika dozu treba iz opreza smanjiti na 25 mg/m² na dan (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Peroralna primjena tretinoina u životinja pokazala je da taj spoj ima vrlo nisku akutnu toksičnost u svih vrsta na kojima su izvršena ispitivanja.

U eksperimentalnim ispitivanjima na životinjama pokazalo se da je akutna toksičnost peroralno primijenjenog tretinoina niska u svih vrsta na kojima su izvršena ispitivanja. Nakon dulje primjene u štakora dolazi do otapanja koštanog matriksa, što ovisi o dozi i duljini primjene, smanjenja broja eritrocita i toksičnih promjena na bubrežima i testisima.

U pasa su se pojavljivali uglavnom poremećaji povezani sa spermatogenezom i hiperplazijom koštane srži.

Glavni metaboliti tretinoina (4-okso-tretinoin, izotretinoin i 4-okso-izotretinoin) manje su učinkoviti od tretinoina u induciranju diferencijacije ljudskih leukemijskih stanica (HL-60).

Istraživanja subkronične i kronične toksičnosti u štakora je pokazala su da peroralna doza koja nije imala učinka iznosi do 1 mg/kg/dan, dok se u pasa 30 mg/kg/dan povezuje s toksičnim učincima koji obuhvaćaju gubitak tjelesne težine, dermatološke i testikularne promjene.

Istraživanja reprodukcije u životinja pokazala su teratogeno djelovanje tretinoina.

Mutagenost nije dokazana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

pčelinji vosak žuti
sojino ulje, hidrogenirano
sojino ulje, djelomično hidrogenirano
sojino ulje, rafinirano

Kapsula:

želatina
glicerol (E422)
Karion 83: sorbitol, manitol, škrob (kukuruzni)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Bočicu dobro zatvoriti radi zaštite od vlage.
Čuvati bočicu u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetlosti.
Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti koji je označen na vanjskom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice smeđe boje sa 100 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-478293042

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. listopad 1997.
Datum posljednje obnove: 10. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31.08.2023.