

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ТРЕТИНОИН 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: третиноин

Каждая капсула, содержит 10 мг третиноина

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: соевых бобов масло, соевых бобов масло гидрогенизированное, сорбитол 70 % (см. раздел 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Третиноин 10 мг, капсулы.

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы, одна половина капсулы коричневатого желтого цвета, другая — красновато-коричневого. Содержимое капсул — маслянистая пастообразная масса желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Третиноин показан для индуцирования и поддержания (консолидации) ремиссии в случае:

- впервые диагностированного острого промиелоцитарного лейкоза (ОПМЛ) с низкой или умеренной степенью риска (количество лейкоцитов $\leq 10 \times 10^3/\text{мкл}$) в комбинации с триоксидом мышьяка у взрослых при наличии транслокации t (15;17) и/или гена промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты;
- рецидивирующего/рефрактерного к стандартной химиотерапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПМЛ в комбинации с химиотерапией у взрослых и детей старше 3 лет.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

При всех фазах терапии рекомендованная суточная доза для взрослых и пожилых пациентов с ОПМЛ составляет 45 мг/м² поверхности тела внутрь в два приема. Для взрослых это равняется примерно 8 капсулам (одна капсула содержит 10 мг третиноина).

Дополнительную информацию по применению смотрите в инструкции по медицинскому применению мышьяка триоксида.

Отсрочки применения, изменение и повторное назначение третиноина

В случаях тяжелого дифференцировочного синдрома (ДС) следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии третиноином. В начальном остром периоде с клиническими проявлениями может потребоваться приостановка терапии третиноином, и ее можно возобновить после разрешения симптомов.

При развитии внутричерепной гипертензии/псевдоопухоли головного мозга может потребоваться снижение дозы третиноина.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

В связи с отсутствием фармакокинетических данных препарата ТРЕТИНОИН у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью, дозу препарата для данной категории больных необходимо уменьшить до 25 мг/м² поверхности тела.

Пациенты с гиперлейкоцитозом

Пациенты с гиперлейкоцитозом могут получать дополнительную химиотерапию в самом начале индукционной терапии.

Дети

Препарат применяется для индуцирования и поддержания ремиссии в случае рецидивирующего/рефрактерного к стандартной химиотерапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПМЛ) в комбинации с химиотерапией.

Информация о безопасности и эффективности применения третиноина у детей ограничена. Для детей рекомендуется та же доза, если не возникают тяжелые токсические явления. Оптимальная доза третиноина для детей и подростков не установлена. Следует рассмотреть снижение суточной дозы до 25 мг/м² у детей с серьезными нежелательными эффектами, например, некупируемой головной болью.

Способ применения

Капсулы следует проглатывать, запивая водой. Их нельзя разжевывать. Рекомендуется принимать капсулы с пищей или вскоре после приема пищи. Лечение нужно продолжать до достижения полной ремиссии или максимально до 90 дней. После этого следует немедленно перейти на стандартную схему консолидирующей химиотерапии комбинацией третиноина/триоксида мышьяка или химиотерапевтической схемой третиноин/антрациклин.

Рекомендованная доза третиноина во время консолидации такая же, как и при индукционной терапии, т.е. 45 мг/м² поверхности тела, поделенная на две равные дозы, для

приема внутрь. Во время консолидирующей терапии проводят несколько циклов лечения третиноином. Согласно актуальному руководству, интервалы без лечения третиноином включены после ремиссии и во время циклов консолидирующей терапии. Схема поддерживающей терапии должна включать периоды без применения третиноина («пульс-терапия»), как во время консолидирующей терапии.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к третиноину или любому другому компоненту препарата;
- беременность и период кормления грудью;
- одновременный прием витамина А;
- пациенты с аллергической реакцией на арахис и сою.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Режимы лечения

Комбинация третиноина с химиотерапией или триоксидом мышьяка способна увеличивать гематологическую ремиссию у пациентов с генетически подтвержденным ОПМЛ, т.е. у пациентов, бластные клетки которых имеют транслокацию t(15;17) при кариотипировании или FISH или слияния PML-RAR α по результатам ПЦР. Таким образом, необходимо генетическое подтверждение диагноза. Было показано, что комбинированная терапия триоксидом мышьяка является эффективным вариантом терапии у пациентов с впервые диагностированным ОПМЛ с низкой или промежуточной степенью риска рецидива. Однако, поскольку для ОПМЛ характерен высокий риск ранней геморрагической смертности, современные рекомендации заявляют о необходимости раннего начала терапии третиноином в кратчайшие сроки после морфологического подозрения на данный диагноз.

Для подбора метода лечения необходимо учитывать риск рецидивов, определяемый по числу лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов (показатель Санза) до начала терапии с высокой степенью риска (WBC $>10 \times 10^9/\text{л}$), промежуточной степенью риска (WBC $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов $> 40 \times 10^9/\text{л}$).

Препарат ТРЕТИНОИН должен назначаться только пациентам с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПМЛ) под тщательным наблюдением гематолога или онколога.

У пациентов с ОПМЛ во время терапии третиноином следует проводить вспомогательную терапию, например, профилактику кровотечений и экстренную терапию инфекций. Гематологический профиль, профиль свертываемости крови, результаты анализа функции печени и уровни триглицеридов и холестерина необходимо регулярно контролировать.

Вспомогательные меры борьбы с ОПМЛ-индуцированной коагулопатией включают переливание тромбоцитарной массы для поддержания числа тромбоцитов $>30-50 \times 10^9/\text{л}$ и свежезамороженной плазмы или фибриногена для поддержания уровня фибриногена $>100-150 \text{ мг/дл}$. Данные значения следует контролировать ежедневно и продолжать поддерживающую терапию на протяжении всей индукционной фазы до исчезновения клинических признаков коагулопатии.

Дифференцировочный синдром/синдром ретиноевой кислоты

В клинических исследованиях часто отмечался гиперлейкоцитоз, иногда связанный с «синдромом ретиноевой кислоты» (СРК). СРК был зарегистрирован у многих пациентов с ОПМЛ, получавших лечение третиноином (примерно у 26 % в клинических исследованиях), либо отмечался в связи с применением триоксида мышьяка и может приводить к смертельному исходу. СРК в настоящее время более известен как дифференцировочный синдром (ДС).

Для ДС характерны лихорадка, одышка, острое угнетение дыхания, легочные инфильтраты, плевральный и перикардальный выпот, периферические отеки, артериальная гипотензия, увеличение массы тела, и данное состояние может прогрессировать до легочной, печеночной, почечной и полиорганной недостаточности. Резко выраженный ДС является угрожающим жизни состоянием. В связи с этим критическую роль имеет распознавание и лечение ДС. ДС часто сопровождается гиперлейкоцитозом.

Увеличение индекса массы тела (ИМТ) служит прогностическим фактором к развитию ДС. Таким образом, пациенты с увеличением ИМТ нуждаются в пристальном контроле во время лечения, особенно в отношении дыхательной функции, диуреза и уровней креатинина.

При возникновении самых ранних клинических признаков СРК необходимо начать курс лечения дексаметазона (по 10 мг через каждые 12 часов в течение не менее 3 дней или до купирования СРК).

При тяжелом течении СРК необходимо рассмотреть вопрос о временном прерывании терапии третиноином.

Гиперлейкоцитоз

Пациенты с гиперлейкоцитозом должны получать химиотерапию антрациклинами в полной дозе.

Рекомендовано незамедлительное лечение пациентов с числом лейкоцитов (WBC) $> 5 \times 10^9/\text{л}$ с наличием диагноза или в любой момент времени в ходе терапии. Следует рассмотреть применение гидроксимочевины для лечения лейкоцитоза у пациентов, получавших комбинированную терапию третиноином с триоксидом мышьяка, для

поддержания числа WBC < 10 000/мкл.

Псевдоопухоль головного мозга

Третиноин может вызывать внутричерепную гипертензию/псевдоопухоль головного мозга. Псевдоопухоль головного мозга представляет собой доброкачественную внутричерепную гипертензию с отеком головного мозга и отсутствием опухоли, с клиническими проявлениями в виде головной боли, отека диска зрительного нерва, диплопии и, возможно, измененного состояния сознания.

Одновременное применение других препаратов, способных вызывать внутричерепную гипертензию/псевдоопухоль головного мозга, может повышать риск развития данного состояния.

При развитии внутричерепной гипертензии/псевдоопухоли головного мозга рекомендовано снижение дозы третиноина, а также применение диуретиков (ацетазоламида), кортикостероидов и/или анальгетиков.

Дети и подростки

Псевдоопухоль (см. раздел «Побочное действие») головного мозга чаще встречается у детей, чем у взрослых. Данные из клинических исследований показали снижение частоты развития псевдоопухоли головного мозга при применении более низкой дозы третиноина, без воздействия на результат исхода. Таким образом, у детей с серьезными нежелательными реакциями, например, некупируемой головной болью, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы до 25 мг/м² поверхности тела.

Удлинение интервала QTc

Удлинение интервала QTc отмечалось на фоне комбинированной терапии третиноином и триоксидом мышьяка. Это может приводить к угрожающей жизни двунаправленной желудочковой тахикардии. Рекомендован мониторинг ЭКГ до и во время терапии для выявления удлинения интервала QTc, особенно у пациентов с уже имеющимися факторами риска.

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность усиливается при комбинированной терапии третиноином и триоксидом мышьяка. Гепатотоксичность возникала преимущественно в первой фазе терапии (индукционная терапия) и проявлялась в основном в виде увеличения активности трансаминаз. Наблюдаемое поражение печени является обратимым после приостановления применения триоксида мышьяка и/или третиноина.

Нарушения психики

Депрессия, усугубление депрессии, тревожность и изменения настроения были выявлены у пациентов, получавших системные ретиноиды (включая третиноин). Следует обеспечить

пристальный контроль за пациентами с наличием в анамнезе депрессии, и у всех пациентов необходимо отслеживать признаки депрессии с назначением соответствующего лечения в случае необходимости. Информирование семьи или друзей может быть полезно для выявления ухудшения психического здоровья.

Прочие

Случаи синдрома Свита или острого лихорадочного нейтрофильного дерматита демонстрировали выраженный ответ на терапию кортикостероидами.

Существует риск развития тромбоза (как венозного, так и артериального), который может возникать со стороны любой системы органов в первый месяц терапии. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов комбинацией третиноина и антифибринолитических препаратов, например, транексамовой кислоты, аминокaproновой кислоты или аprotинина.

Поскольку во время терапии возможно развитие гипокальциемии, следует контролировать уровни кальция в сыворотке крови.

Рекомендации для женщин, способных к деторождению

Третиноин является ретиноидом, и у людей, подвергавшихся воздействию ретиноидных препаратов, отмечались тератогенные эффекты. Следовательно, терапию третиноином следует начинать у женщин детородного возраста после ее информирования о рисках, связанных с беременностью во время терапии третиноином. Пациентки должны использовать надежные методы контрацепции и проводить тесты на беременность до начала лечения и ежемесячно во время лечения.

При одновременном приеме третиноина и таблетированных гестагенсодержащих контрацептивов, последние не являются надежным методом контрацепции.

Третиноин обладает выраженным тератогенным действием.

Во время терапии третиноином и, как минимум, в течение 3-х месяцев после необходимо использовать надежные барьерные методы контрацепции.

Данный препарат содержит сорбитол в каждой мягкой капсуле.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, совместное применение с которыми противопоказано

Другие ретиноиды

Повышен риск возникновения симптомов, свидетельствующих о гипервитаминозе А.

Витамин А

Повышен риск возникновения симптомов, свидетельствующих о гипервитаминозе А, при суточных дозах >10 000 МЕ.

Антифибринолитические средства, такие как транексамовая кислота, аминокaproновая кислота и апротинин

У пациентов, одновременно получающих препарат ТРЕТИНОИН и антифибринолитические препараты, описаны редкие случаи тромботических осложнений с летальным исходом. При назначении препарата ТРЕТИНОИН вместе с этими препаратами необходимо соблюдать осторожность.

Тетрациклины

Системная терапия ретиноидами может привести к внутричерепной гипертензии. Поскольку препараты тетрациклинового ряда также могут повышать внутричерепное давление, их не следует назначать одновременно с препаратом ТРЕТИНОИН.

Препараты, при совместном применении с которыми следует соблюдать осторожность

Поскольку препарат ТРЕТИНОИН метаболизируется печеночной системой цитохрома P450, существует возможность изменения фармакокинетики при приеме препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами этой ферментной системы.

Лекарственные средства, стимулирующие активность печеночных ферментов системы цитохрома P450:

Рифампицин, глюкокортикостероиды, фенobarбитал и пентobarбитал.

Лекарственные средства, подавляющие активность печеночных ферментов системы P450: Кетоконазол, циметидин, эритромицин, верапамил, дилтиазем и циклоспорин.

Данных, которые бы свидетельствовали об изменении эффективности или токсичности этих препаратов при одновременном применении с препаратом ТРЕТИНОИН, нет. Сведения о возможных фармакокинетических взаимодействиях между препаратом ТРЕТИНОИН и даунорубицином и citarabiном отсутствуют.

Азольные противогрибковые препараты:

При применении препаратов флуконазол, вориконазол, позаконазол была зарегистрирована повышенная токсичность третиноина (например, псевдоопухоль головного мозга, гиперкальциемия). По-видимому, это обусловлено фармакокинетическим взаимодействием с участием преимущественно CYP3A4.

Ингибиторы протеазы, макролиды (klarитромицин)

Комбинация с сильными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы или макролидами, например, klarитромицином), также может способствовать развитию интоксикации третиноином. При необходимости следует рассмотреть вопрос о снижении дозы третиноина.

Таблетированные гестагенсодержащие контрацептивы (мини-пили)

Микродозированные препараты прогестгена (мини-таблетки) являются неадекватным

методом контрацепции во время лечения третиноином, поскольку третиноин может снизить противозачаточную эффективность. Во время терапии третиноином рекомендуется использование других эффективных форм контрацепции.

Влияние пищи на биодоступность третиноина не изучали. Поскольку биодоступность ретиноидов как класса препаратов может повышаться в присутствии пищи, рекомендуется применять третиноин во время приема пищи или вскоре после него.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Данные по влиянию на фертильность у человека отсутствуют.

Беременность

Третиноин обладает тератогенным действием. Третиноин является ретиноидом, и у людей, подвергшихся воздействию ретиноидных препаратов, отмечались тератогенные эффекты. Имеется ограниченное количество данных о применении третиноина во время беременности у женщин, однако существует высокий риск тяжелых пороков развития плода, особенно при применении третиноина в первом триместре.

Препарат ТРЕТИНОИН противопоказан во время беременности, особенно в первом триместре, а также у женщин, способных к деторождению, не использующих методы контрацепции, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациентки (тяжесть состояния, экстренная необходимость в лечении) требуют терапии третиноином.

При применении препарата ТРЕТИНОИН на раннем сроке беременности необходимо предупредить пациентку о тератогенном риске данного препарата и о риске тяжелых пороков развития.

Во время терапии препаратом ТРЕТИНОИН и, как минимум, в течение 3-х месяцев после необходимо использовать надежные барьерные методы контрацепции. Женщинам детородного возраста во время лечения следует проводить тесты на беременность не реже 1 раза в мес.

Лактация

В случае начала терапии третиноином грудное вскармливание необходимо прекратить.

Женщины с детородным потенциалом

Терапию третиноином можно начинать у женщин детородного возраста только при соответствии следующим условиям:

- Пациентка проинформирована врачом о рисках в отношении беременности во время терапии и в течение одного месяца после отмены терапии третиноином.
- Пациентка согласна соблюдать обязательные меры контрацепции. Очень важно, чтобы каждая пациентка, способная к деторождению, планирующая терапию

третиноином, использовала надежный метод контрацепции без его прерывания во время и в течение одного месяца после отмены терапии третиноином.

- Во время лечения необходимо проводить ежемесячные тесты на беременность.

Препарат ТРЕТИНОИН обладает выраженным тератогенным действием. Женщины детородного возраста во время лечения должны пользоваться соответствующими методами контрацепции (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные действия препарата ТРЕТИНОИН, например такие, как головокружение или сильные головные боли, могут отрицательно влиять на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

«Синдром ретиноевой кислоты» (СРК) при ОПМЛ. У многих больных ОПМЛ (до 25 %) на фоне лечения препаратом ТРЕТИНОИН возникает синдром ретиноевой кислоты (СРК). СРК характеризуется лихорадкой, одышкой, острым респираторным дистресс-синдромом, возникновением легочных инфильтратов, артериальной гипотонии, плеврального и перикардального выпота, отеков, увеличения массы тела, печеночной, почечной и полиорганной недостаточности. СРК нередко сопровождается гиперлейкоцитозом и может привести к летальному исходу.

Табличное резюме нежелательных реакций

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательная(ые) реакция(и)
Инфекционные и паразитарные заболевания	Неизвестно	Некротический фасциит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Неизвестно	Тромбоцитоз, лейкоцитоз, базофилия (с гипергистаминемией с клиническими проявлениями или без нее)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Неизвестно	Гиперкальциемия

Нарушения психики	Очень часто	Спутанность сознания, тревожность, депрессия, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль, повышение внутричерепного давления (псевдоопухоль головного мозга), головокружение, парестезия
	Неизвестно	Острое нарушение мозгового кровообращения
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Нарушения зрения, заболевания конъюнктивы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Очень часто	Гипоакузия
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Аритмия
	Неизвестно	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Приливы крови
	Неизвестно	Артериальный тромбоз, венозный тромбоз разных участков (например, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, инфаркт почки), васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Дыхательная недостаточность, сухость слизистой оболочки носа, бронхиальная астма
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, панкреатит, хейлит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Эритема, сыпь, зуд, алопеция, усиленное потоотделение
	Неизвестно	Узловатая эритема, острый лихорадочный нейтрофильный дерматит (синдром Свита)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и	Очень часто	Боль в костях

соединительной ткани	Неизвестно	Миозит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Неизвестно	Инфаркт почки
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Неизвестно	Изъязвление половых органов
Общие расстройства и нарушение в месте введения	Очень часто	Боль в груди, озноб, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение уровней триглицеридов, повышение уровня креатинина, повышение уровня холестерина, повышение активности трансаминаз
	Неизвестно	Повышение уровня гистамина

Решение о прерывании или продолжении терапии должно основываться на оценке соотношения преимуществ лечения и степени тяжести побочных эффектов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дифференцировочный синдром (ранее известный как синдром ретиноевой кислоты) может приводить к смертельному исходу и проявляться лихорадкой, одышкой, острым угнетением дыхания, легочными инфильтратами, плевральным и перикардальным выпотом, периферическими отеками, артериальной гипотензией, увеличением массы тела; он может прогрессировать до легочной, печеночной, почечной и полиорганной недостаточности.

Дифференцировочный синдром часто сопровождается гиперлейкоцитозом. Сведения о предупреждении и лечении дифференцировочного синдрома см. в разделе «Особые указания».

Лейкоцитоз/гиперлейкоцитоз – частые нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии ОПМЛ третиноином, и могут сопровождаться развитием дифференцировочного синдрома. Однако большинство случаев лейкоцитоза/гиперлейкоцитоза протекают без дифференцировочного синдрома.

В клинических исследованиях отмечалась повышенная частота случаев гиперлейкоцитоза, удлинения интервала QTc и гепатотоксических эффектов при комбинированной терапии третиноином/химиотерапией. Гепатотоксичность возникала преимущественно в первой фазе терапии (индукционная терапия) и проявлялась в основном в виде увеличения активности трансаминаз.

В очень редких случаях масло соевых бобов может вызывать аллергические реакции.

Дети

Информация о применении препарата ТРЕТИНОИН у детей ограничена. Есть сообщения об учащении токсических явлений у детей, получающих препарат ТРЕТИНОИН, в частности, внутричерепной гипертензии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Россия

Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства - члена Евразийского экономического союза: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке проявляются обратимые симптомы, характерные для гипервитаминоза А (головная боль, тошнота, рвота, признаки поражения кожи и слизистых оболочек). Доза, рекомендованная для больных острым промиелоцитарным лейкозом, составляет $\frac{1}{4}$ от дозы, максимально переносимой пациентами с солидными опухолями (максимальная доза: 195 мг/м²/сутки) и является меньшей, чем максимально переносимая доза для детей (60 мг/м²/сутки).

Лечение

Специфического лечения передозировки нет, однако важно, чтобы пациент получал лечение в специализированном гематологическом отделении.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ретиноиды для лечения злокачественных опухолей.

Код АТХ: L01XF01

Механизм действия

Третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) является природным метаболитом ретинола и принадлежит к классу ретиноидов, который включает природные и синтетические аналоги.

Согласно FAB (франко-американо-британской) классификации гематологических заболеваний, острый промиелоцитарный лейкоз (ОПМЛ) классифицируется как форма M3 и M3v острого миелолейкоза (ОМЛ).

Механизм действия третиноина при ОПМЛ до конца не изучен и может заключаться в специфическом связывании третиноина с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (РРК), причем ядерный α -рецептор ретиноевой кислоты (RAR α) также изменяется у пациентов с ОПМЛ вследствие слияния с белком PML. Фармакологические дозы третиноина индуцируют протеолитическое разрушение белка PML/RAR α , отличительную особенность ОПМЛ. Транскриптомные анализы указывают на то, что третиноин может освобождать PML-RAR α от промоторов, тем самым восстанавливая функцию RAR α дикого типа и способствуя разрешению дифференцировочной блокады.

Фармакодинамические эффекты

Исследование третиноина *in vitro* показали индукцию дифференциации и подавление клеточной пролиферации в трансформированных гемопоэтических клеточных линиях, включая клеточные линии миелолейкоза человека.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПМЛ) третиноин в комбинации с цитотоксической химиотерапией или с триоксидом мышьяка подавляет пролиферацию и индуцирует дифференциацию промиелоцитарных бластов. При таком комбинированном подходе возможно достижение высоких показателей полной ремиссии и низкой частоты рецидивов.

Третиноин в комбинации с цитотоксической химиотерапией

Комбинация третиноина с антрациклиновым химиотерапевтическими препаратами была изучена в различных клинических исследованиях с участием детей, взрослых и пожилых пациентов с ОПМЛ. Одной из международно установленных и общепринятых схем терапии является протокол AIDA2000. При данной схеме пациенты с впервые выявленным заболеванием получали индукционную терапию с применением 45 мг/м²/сутки третиноина

до полной ремиссии или сроке не более 45 дней. Затем проводилось три курса консолидирующей терапии с применением препарата в одинаковой дозе в течение 15 дней в каждом курсе. Во время поддерживающей терапии третиноин применяли каждые 3 месяца в течение 15 дней на протяжении 2 лет. В зависимости от риска рецидива пациенты получали различные схемы химиотерапии. При данной схеме 6-летняя общая выживаемость составляла 87,4%. Эти данные коррелируют с результатами других более крупных клинических исследований (LPA99 и LPA2005, APL2000, AMLCG2009) с показателями полной ремиссии > 90%, общей выживаемости 82–94% и безрецидивной выживаемости (БРВ) 82–90%.

Комбинация третиноина с триоксидом мышьяка была изучена в клиническом исследовании APL0406. В данном проспективном, рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании III фазы 276 пациентов с впервые выявленным заболеванием (взрослых пациентов в возрасте от 18 до 71 года) с ОПМЛ невысокой степени риска были рандомизированы для получения комбинации третиноин/триоксид мышьяка (ТТМ) либо третиноин/химиотерапия. Полная ремиссия была достигнута у 100% пациентов в группе третиноин/триоксид мышьяка и у 97% пациентов в группе третиноин/химиотерапия соответственно. После медианы периода последующего наблюдения, равной 40,6 месяцам, бессобытийная выживаемость, суммарная частота рецидивов и общая выживаемость через 50 месяцев у пациентов в группе третиноин/триоксид мышьяка в сравнении с группой третиноин/химиотерапия составляла 97,3% по сравнению с 80%, 1,9% по сравнению с 13,8% и 99,2% по сравнению с 92,6% соответственно ($p < 0,001$, $p = 0,0013$ и $p = 0,0073$ соответственно). Что касается профилей безопасности схемы лечения, у пациентов, получавших третиноин/триоксид мышьяка, нежелательные эффекты в основном включали частое повышение активности ферментов печени, удлинение интервала QTc и гиперлейкоцитоз. Почти у всех пациентов такая токсичность носила обратимый характер и поддавалась контролю при временном прекращении терапии и коррекции дозы в соответствии с рекомендациями протокола, включая добавление гидроксимочевины.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

У детей комбинация третиноина и химиотерапии обеспечивает сопоставимые со взрослыми результаты. Например, в сравнении с данными, полученными у взрослых в исследовании APL93, было проанализировано 576 пациентов и 31 ребенок (5%) с впервые выявленным заболеванием, и различия между взрослыми и детьми отсутствовали с точки зрения показателя полной ремиссии, 5-летней частоты рецидивов, бессобытийной выживаемости и общей выживаемости, тогда как у детей отмечалось гораздо более высокая выживаемость

после коррекции числа лейкоцитов и частоты выявления микрогранулярного варианта МЗ ОМПЛ.

С точки зрения токсичности и по сравнению со взрослыми у детей и подростков отмечалась более высокая частота развития псевдоопухоли головного мозга. При применении более низкой дозы третиноина частота снижается.

Имеются лишь ограниченные данные о применении третиноина в комбинации с триоксидом мышьяка у детей и подростков.

Пациенты пожилого возраста

ОПМЛ реже диагностируется у пациентов пожилого возраста (пациентов старше 60 лет).

У пациентов пожилого возраста ответ на терапию как минимум столь же выражен, как и у более молодых пациентов, тогда как показатели ответа и выживаемости в данном возрасте ниже в связи с более высокой частотой преждевременной смерти и смерти во время ремиссии, когда применяется стандартная терапия третиноином и химиотерапевтическими препаратами. Более высокий показатель преждевременной смерти в данной когорте обусловлен более высокой частотой сопутствующих заболеваний в сравнении с более молодыми пациентами.

Имеются лишь ограниченные данные о применении третиноина в комбинации с триоксидом мышьяка у пациентов пожилого возраста.

5.2. Фармакокинетические свойства

Третиноин является эндогенным метаболитом витамина А и обычно присутствует в плазме.

Абсорбция

После перорального приема третиноин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, и максимальные концентрации в плазме крови здоровых добровольцев достигаются через 3 часа. Всасывание третиноина характеризуется значительной вариабельностью у одних и тех же и у разных пациентов.

Распределение

Третиноин активно связывается с белками плазмы крови. После достижения максимальной концентрации плазменная концентрация снижается, средний период полувыведения равняется 0,7 часа. Концентрация в плазме крови возвращается к эндогенному уровню после однократной дозы 40 мг и через 7–12 часов. При многократном применении кумуляции третиноина не происходит, в тканях препарат не задерживается.

Биотрансформация

При непрерывном применении возможно выраженное снижение концентрации препарата в плазме крови из-за индукции фермента цитохрома Р450, которая повышает клиренс и снижает биодоступность.

Помимо CYP3A4 третиноин метаболизируется с участием CYP26A1. Препараты, ингибирующие CYP26A1, например, кетоконазол, могут увеличивать экспозицию третиноина. Клинические сведения об относительной роли данного фермента в общем метаболизме третиноина отсутствуют.

Элиминация

Основным путем элиминации (60%) является выведение через почки в виде метаболитов, образующихся при окислении и глюкуроонизации, 30% выводится с калом. Третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) изомеризируется в 13-цис-ретиноевую кислоту и окисляется до 4-оксо-метаболитов. Метаболиты имеют более продолжительный период полувыведения, чем третиноин, и возможна их кумуляция в небольших количествах.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Необходимость коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек или печени не изучалась. В качестве меры предосторожности дозу следует снизить до 25 мг/м²/сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Воск пчелиный желтый;

Соевых бобов масло;

Соевых бобов масло гидрогенизированное.

Оболочка капсулы: глицерол 85 %, желатин, сорбитол 70 %, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 капсул во флакон темного стекла с закручивающейся крышкой из полипропилена.

Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Нанолек»

Юридический адрес: Россия 127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Телефон: +7 (495) 648-26-87

Эл. почта: info@nanolek.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Нанолек»

Юридический адрес: Россия 127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Телефон: +7 (495) 648-26-87

Эл. почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000717)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 21.04.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТРЕТИНОИН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.