

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

Весаноид, 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: сорбитол и масло соевое (соевых бобов масло) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы, длиной 8.8-11.2 мм, диаметром 5.8-8.2 мм; одна половина капсулы оранжево-желтого цвета, непрозрачная; другая половина – красновато-коричневого цвета, непрозрачная.

Содержимое капсул – суспензия от желтого до зеленовато-желтого цвета.

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

Весаноид 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 применения

Режим дозирования

Взрослые

При всех фазах терапии рекомендованная суточная доза для взрослых и пожилых пациентов с ОПМЛ составляет 45 мг/м^2 поверхности тела внутрь в два приема. Это равняется примерно 8 капсулам (одна капсула содержит 10 мг третиноина).

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

Лечение нужно продолжать до достижения полной ремиссии или максимально до 90 дней.

После завершения индукционной терапии, 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/м^2 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.

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 по применению препарата Весаноид у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью, в качестве меры предосторожности, дозу препарата для данной категории пациентов необходимо уменьшить до 25 мг/м^2 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, как и для взрослых, если не возникают тяжелые токсические явления. Оптимальная доза третиноина для детей и подростков не установлена. Следует рассмотреть снижение суточной дозы до 25 мг/м^2 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к третиноину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с витамином А, тетрациклинами, ретиноидами.
- Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Пациенты с аллергической реакцией на арахис или сою.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При одновременном приеме с антифибринолитическими препаратами и таблетированными гестагенсодержащими контрацептивами (мини-пили) следует соблюдать осторожность. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы при применении препарата следует соблюдать осторожность.

Особые указания

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 $< 40 \times 10^9/\text{л}$) и низкой степенью риска ($WBC \leq 10 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов $> 40 \times 10^9/\text{л}$).

Препарат Весаноид 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 $> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и свежезамороженной плазмы или фибриногена для поддержания уровня фибриногена $> 100\text{--}150$ мг/дл. Данные значения следует контролировать ежедневно и продолжать поддерживающую терапию на протяжении всей индукционной фазы до исчезновения клинических признаков коагулопатии.

Дифференцировочный синдром/ранее известный как синдром ретиноевой кислоты

Синдром ретиноевой кислоты в настоящее время более известен как дифференцировочный синдром (ДС). В клинических исследованиях часто отмечался гиперлейкоцитоз, иногда связанный с дифференцировочным синдромом. ДС 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.

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 раннее 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 ДС необходимо начать курс лечения дексаметазона (по 10 мг внутривенно через каждые 12 часов в течение не менее 3 дней или до купирования ДС). При тяжелом течении ДС 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 $< 10\,000/\text{мкл}$.

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.

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 (мини-пили), 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.

Дети

Псевдоопухоль головного мозга (см. раздел 4.8) 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 результаты 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.

Вспомогательные вещества

Сорбитол

В каждой капсуле препарата содержится 1,93-1,94 мг сорбитола. Необходимо учитывать аддитивное действие одновременно вводимых препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), и поступление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Наличие в лекарственных препаратах для приема внутрь сорбитола может влиять на биодоступность других лекарственных препаратов для приема внутрь, вводимых одновременно.

Масло соевое (соевых бобов масло)

Препарат содержит соевое масло. Если у Вас аллергия на арахис или сою, не применяйте данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

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.

Тетрациклины

Повышен риск развития внутричерепной гипертензии (псевдоопухоль головного мозга).

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

Поскольку, третиноин метаболизируется печеночной системой цитохрома Р450, существует возможность изменения фармакокинетики при одновременном приеме препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами этой ферментной системы.

К лекарственным средствам, стимулирующим активность печеночных ферментов системы цитохрома Р450 относятся рифампицин, глюкокортикостероиды, фенobarбитал и пентобарбитал.

Лекарственные средства, подавляющие активность печеночных ферментов системы Р450, включают кетоконазол, циметидин, эритромицин, верапамил, дилтиазем и циклоспорин.

Данных, которые бы свидетельствовали об изменении эффективности или токсичности этих препаратов при одновременном применении с третиноином, нет.

Сведения о возможных фармакокинетических взаимодействиях между третиноином и даунорубицином, идарубицином или цитарабином отсутствуют.

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

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

Антифибринолитические средства, такие как транексамовая кислота, аминакапроновая кислота и аprotинин: у пациентов, одновременно получающих третиноин и антифибринолитические препараты, описаны редкие случаи тромботических осложнений с летальным исходом. При назначении третиноина вместе с этими препаратами необходимо соблюдать осторожность.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Следует учитывать все нижеуказанные меры в зависимости от тяжести заболевания и экстренного характера лечения.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

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.

При одновременном приеме третиноина и таблетированных гестагенсодержащих контрацептивов (мини-пили), последние не являются надежным методом контрацепции. Во время терапии третиноином и, как минимум, в течение 3-х месяцев после необходимо использовать надежные барьерные методы контрацепции.

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 Весаноид 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) требует терапии третиноином.

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

Лактация

В случае начала терапии третиноином грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

Данные по влиянию на фертильность у человека отсутствуют.

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

Некоторые побочные действия третиноина, 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

При лечении рекомендованными суточными дозами препарата Весаноид наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями были соответствующие признаки и симптомы синдрома гипервитаминоза А (как и в случае с другими ретиноидами).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, приведенные в таблице ниже, были зарегистрированы в базовых клинических исследованиях и после первой регистрации препарата.

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Частота неизвестна	Некротический фасциит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Частота неизвестна	Тромбоцитоз, лейкоцитоз, базофилия (с гипергистаминемией с клиническими проявлениями или без нее)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Снижение аппетита
	Частота неизвестна	Гиперкальциемия
<i>Психические нарушения</i>	Очень часто	Спутанность сознания, тревожность, депрессия, бессонница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль, повышение внутричерепного давления (псевдоопухоль головного мозга), головокружение, парестезия
	Частота неизвестна	Острое нарушение мозгового кровообращения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Очень часто	Нарушения зрения, заболевания конъюнктивы
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Очень часто	Гипоакузия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Очень часто	Аритмия
	Частота неизвестна	Инфаркт миокарда, миокардит, перикардит
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Приливы крови
	Частота неизвестна	Артериальный тромбоз, венозный тромбоз разных участков (например, острое нарушение

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
		мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, инфаркт почки), васкулит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Дыхательная недостаточность, сухость слизистой оболочки носа, бронхиальная астма
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, панкреатит, хейлит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Эритема, сыпь, зуд, алопеция, усиленное потоотделение
	Частота неизвестна	Узловатая эритема, острый лихорадочный нейтрофильный дерматит (синдром Свита)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень часто	Боль в костях
	Частота неизвестна	Миозит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Инфаркт почки
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Частота неизвестна	Изъязвление половых органов
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Боль в груди, озноб, недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Повышение уровней триглицеридов, повышение уровня креатинина, повышение уровня холестерина, повышение активности трансаминаз
	Частота неизвестна	Повышение уровня гистамина

Решение о прерывании терапии должно быть основано на оценке пользы лечения относительно тяжести нежелательных реакций.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дифференцировочный синдром (ранее известный как синдром ретиноевой кислоты) может приводить к смертельному исходу и проявляется 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 4.4.

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/триоксидом мышьяка в сравнении с комбинированной терапией третиноин/химиотерапия. Гепатотоксичность возникала преимущественно в первой фазе терапии (индукционная терапия) и проявлялась в основном в виде увеличения активности трансаминаз. Данные о характеристиках, предупреждении и лечении гиперлейкоцитоза, удлинении интервала QTc и гепатотоксических эффектах описаны в разделе 4.4.

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

Дети

Информация о безопасности применения третиноина у детей ограничена. Были получены сообщения об учащении токсических явлений у детей, получающих третиноин, в частности, идиопатической 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке проявляются обратимые симптомы, характерные для гипervитаминоза А (головная боль, тошнота, рвота, признаки поражения кожи и слизистых оболочек). Доза, рекомендованная для пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, составляет $\frac{1}{4}$ от дозы, максимально переносимой пациентами с солидными опухолями (максимальная доза: $195 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$) и является меньшей, чем максимально переносимая доза для детей ($60 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$).

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

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

Механизм действия

Согласно FАВ (франко-американо-британской) классификации гематологических заболеваний, острый промиелоцитарный лейкоз (ОПМЛ) классифицируется как форма М3 и М3v 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 РМЛ. Фармакологические дозы третиноина индуцируют протеолитическое разрушение белка РМЛ/RAR α , отличительную особенность ОПМЛ. Транскриптомные анализы указывают на то, что третиноин может освобождать РМЛ-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 антрациклиновыми 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 сроком 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%, 6-летняя безрецидивная выживаемость – 85,6%. 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%.

Третиноин в комбинации с триоксидом мышьяка

Комбинация третиноина с триоксидом мышьяка была изучена в клиническом исследовании APL0406. В данном проспективном, рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании «не меньшей эффективности» 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 13,9% 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

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.

Дети

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 отмечалась гораздо более высокая выживаемость после коррекции числа лейкоцитов и частоты выявления микрогранулярного варианта М3 ОМЛ.

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.

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 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, возможно, 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 глюкуронизации, 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.

Особые группы 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Пероральное введение третиноина животным показало, что данное соединение обладало очень низкой острой токсичностью у всех изученных видов.

В экспериментах на животных было показано, что у всех изученных видов острая токсичность третиноина после перорального введения была низкой. При длительном периоде введения у крыс отмечалось зависимое от дозы и времени растворение костного матрикса, снижение числа эритроцитов и токсические изменения со стороны почек и семенников.

У собак в основном отмечались нарушения, связанные со сперматогенезом и гиперплазией костного мозга.

Основные метаболиты третиноина (4-оксо-третиноин, изотретиноин и 4-оксо-изотретиноин) менее эффективны в сравнении с третиноином с точки зрения индукции дифференциации клеток лейкоза человека (HL-60).

Исследования субхронической и хронической токсичности у крыс показали, что доза с отсутствием эффекта при пероральном введении составляла ≤ 1 мг/кг/сутки; у собак доза 30 мг/кг/сутки сопровождалась токсическими эффектами, включая снижение массы тела, изменения со стороны кожи и семенников.

Исследования репродуктивной токсичности на животных выявили тератогенное действие третиноина.

Признаки мутагенности обнаружены не были.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Соевых бобов масло

Воск пчелиный желтый

Соевых бобов масло гидрогенизированное

Соевых бобов масло частично гидрированное

Оболочка капсулы

Глицерол 85%

Желатин

Крахмал кукурузный гидролизированный

Маннитол

Сорбитол

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 капсул во флакон янтарного стекла с завинчивающейся крышкой из ПЭВП, обеспечивающей контроль первого вскрытия. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, имеющую защиту от первого вскрытия в виде прозрачных полиэтиленовых стикеров, расположенных на клапанах и боковых панелях коробки.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ,

Цигельхоф 24, 17489 Грайфсвальд

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФАРМАГЕЙТ»

127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20.

Тел.: +7 (495) 991 91 71

Электронная почта: farmageit@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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