

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VESANOID® (Tretinoína)
Forma farmacéutica:	Cápsula blanda
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar con 100 cápsulas blandas.
Titular del Registro Sanitario, país:	CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, Mesekehagen, Alemania.
Fabricante, país:	CATALENT EBERBACH GERMANY GMBH, Eberbach, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	054-18D2
Fecha de Inscripción:	31 de julio de 2018
Composición:	
Cada cápsula blanda contiene:	
Tretinoína	10,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	
Aceite de soja parcialmente hidrogenado	
Aceite de soja	
Glicerol	
Sorbitol	
Manitol	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Vesanoid (tretinoína) se utiliza para la inducción de la remisión en la leucemia promielocítica aguda (LPA; clasificación FAB AML-M3).

Este tratamiento puede aplicarse tanto en los pacientes aún no tratados, como en los pacientes en los que se ha presentado una recidiva después de una quimioterapia estándar (antraciclina y citarabina o tratamientos similares) o en los pacientes que no responden a una quimioterapia.

El complemento de una quimioterapia a través de tretinoína, en comparación con la quimioterapia sola, prolonga el tiempo de supervivencia y disminuye el riesgo de recidivas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la tretinoína, los retinoides o a alguno de los excipientes.

Embarazo.

Lactancia.

Tetraciclinas.

Vitamina A.

Vesanoid contiene aceite de soja. Por tal razón, Vesanoïd está contraindicado en pacientes alérgicos a la soja o a los cacahuetes.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La tretinoína se debe administrar a los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) solo bajo vigilancia estrecha por parte de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hematológicos/oncológicos.

En los pacientes con LAP se indican medidas auxiliares de protección durante el tratamiento con tretinoína, p. ej., la profilaxis antihemorrágica y el tratamiento inmediato de infecciones. En estos pacientes, se deben controlar con frecuencia el recuento celular sanguíneo, el estado de coagulación, los valores de función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

En estudios clínicos se observó con frecuencia (en el 75 % de los casos) una hiperleucocitosis, que en ocasiones transcurrió con el síndrome del ácido retinoico (Retinoic Acid Syndrome / RAS, por sus siglas en inglés). Se observó RAS en muchos de los pacientes con LPA tratados con tretinoína (en muchos centros se prueba hasta en un 25 %).

Un RAS se caracteriza por fiebre, disnea, disnea aguda, infiltración pulmonar, derrame pleural y pericárdico, hipotonía, edema, ganancia de peso, insuficiencia hepática, renal y multiorgánica.

Un RAS va acompañado con frecuencia de una hiperleucocitosis y puede ocasionar la muerte.

La incidencia del RAS disminuye cuando el tratamiento con tretinoína basado en los valores de leucocitos se complementa a través de una quimioterapia en dosis estándar.

Cuando en un paciente se presentan síntomas subjetivos u objetivos del RAS, se debe comenzar de inmediato con un tratamiento con dexametasona (10 mg cada 12 horas, como máximo, durante 3 días o hasta la desaparición de los síntomas).

En los casos de RAS moderados o graves, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Vesanoïd.

Vesanoïd puede ocasionar un pseudotumor cerebral. Este cuadro patológico debe ser tratado con los procedimientos médicos establecidos. En los pacientes que no respondan al tratamiento se debe considerar una interrupción temporal de Vesanoïd.

Un síndrome de Sweet o una dermatitis neutrófila aguda febril responde de inmediato a un tratamiento con corticoesteroides.

En el primer mes de tratamiento existe un riesgo de trombosis (tanto venosa como arterial), a partir del que puede verse afectado cualquier órgano. Por lo tanto, se debe tener cuidado

durante el tratamiento de pacientes con una combinación de Vesanoïd y antifibrinolíticos, como ácido tranexámico, ácido aminocaproico o aprotinina (ver sección 4.5).

Se deben controlar los niveles séricos de calcio durante el tratamiento, ya que se puede presentar hipercalcemia.

Las microdosis de gestágenos («minipíldora») son insuficientes para la anticoncepción durante el tratamiento con tretinoína.

Vesanoïd contiene sorbitol. Por tal razón, los pacientes con la rara intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar Vesanoïd.

Efectos indeseables:

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de tretinoína, las reacciones adversas más frecuentes son los síntomas subjetivos y objetivos de una hipervitaminosis A (como ocurre con otros retinoides).

Se observó RAS en muchos de los pacientes con LPA tratados con tretinoína (en muchos centros de ensayo hasta en un 25 %). Un RAS se caracteriza por fiebre, disnea, disnea aguda, infiltración pulmonar, derrame pleural y pericárdico, hipotonía, edema, ganancia de peso, insuficiencia hepática, renal y multiorgánica. Un RAS va acompañado con frecuencia de una hiperleucocitosis y puede ocasionar la muerte.

Además, se informaron las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos y de poscomercialización:

(«Frecuencia no conocida» corresponde a la información de poscomercialización).

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: Fasciitis necrotizante.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia no conocida: Trombocitemia, basofilia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Apetito alterado.

Frecuencia no conocida: Hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): confusión, estados de ansiedad, depresión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Dolores de cabeza, aumento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral), presión arterial elevada intracraneal benigna, mareos, parestesias.

Frecuencia no conocida: accidente cerebral vascular.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Alteraciones visuales, trastornos conjuntivales

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Alteraciones de la capacidad auditiva.

Trastornos cardíacos:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Arritmias.

Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio.

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): enrojecimiento y rubefacción.
Frecuencia no conocida: Trombosis, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Insuficiencia respiratoria, sequedad de nariz, asma.

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$): boca seca, náuseas, vómito, dolor de barriga, diarrea, impactación, pancreatitis, queilitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$): eritema, exantema, prurito, alopecia, sudoración.
Frecuencia no conocida: Eritema nudoso, dermatosis neutrófila aguda febril (síndrome de Sweet).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$): dolor óseo.
Frecuencia no conocida: miositis.

Trastornos renales y urinarios:
Frecuencia no conocida: Infarto renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: Ulceraciones en la zona genital.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes ($\geq 1/10$):
Dolor de mama, escalofrío, malestar general.

Exploraciones complementarias:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Aumento de los valores séricos para triglicéridos, creatinina, colesterol, transaminasas. Frecuencia no conocida: Aumento de los valores de histamina.

La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento debe tomarse tras considerar el beneficio del tratamiento en relación a la gravedad de las reacciones adversas.

Teratogenicidad:

Existen pocos datos relativos a la tolerancia de la tretinoína en niños. Existen algunos informes que indican que la toxicidad de un tratamiento de tretinoína aumenta, en particular, el riesgo de un pseudotumor cerebral en los niños.

Posología y método de administración:

La dosis diaria recomendada comprende 45 mg/m^2 de superficie corporal, dividida en 2 dosis individuales idénticas. Esto corresponde a una dosis para adultos de aprox. 8 cápsulas.

Las cápsulas se deben tomar con agua. Las cápsulas no deben masticarse. Se recomienda tomar las cápsulas con una comida o poco después de la misma.

Los datos actualmente disponibles relativos a la eficacia y la tolerancia del uso de la tretinoína en niños son limitados.

Los pacientes pediátricos pueden recibir tratamiento con 45 mg/m^2 , en tanto no se presenten reacciones adversas graves. En particular, se debe considerar una reducción de la dosis en los niños con cefalea persistente.

El tratamiento debe continuar hasta lograr una remisión completa o hasta un máximo de 90 días.

Puesto que los datos actualmente disponibles relativos a los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática son limitados, la dosis debe reducirse por precaución a 25 mg/m² de superficie corporal.

Al esquema de tratamiento con tretinoína se debe añadir una quimioterapia con antraciclinas en una dosis estándar de la siguiente forma:

Recuento de leucocitos al inicio de la terapia superior a 5 x 10⁹/l:
Inicio de la quimioterapia junto con tretinoína en el día 1.

Recuento de leucocitos al inicio de la terapia inferior a 5 x 10⁹/l, pero aumento rápido bajo el tratamiento con tretinoína: comienzo inmediato de la quimioterapia, cuando el recuento de leucocitos es superior a 6 x 10⁹/l en el día 5 o superior a 10 x 10⁹/l en el día 10, o superior a 15 x 10⁹/l en el día 28.

En el resto de los pacientes, la quimioterapia debe comenzar de inmediato tras alcanzar la remisión completa.

No es necesario un cambio en la dosis de tretinoína cuando el tratamiento con esta última se complementa a través una quimioterapia debido a una hiperleucocitosis.

Tras concluir el tratamiento con tretinoína y el primer ciclo de quimioterapia, se debe implementar una quimioterapia de mantenimiento basada en antraciclinas, p. ej., en forma de 2 ciclos posteriores de tratamiento separados entre 4 y 6 semanas.

En algunos pacientes, los niveles plasmáticos de tretinoína pueden disminuir significativamente a pesar de continuar con la administración.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Tetraciclinas: Un tratamiento sistémico con retinoides puede provocar un aumento de la presión intracraneal. Puesto que las tetraciclinas también pueden aumentar la presión intracraneal, no se debe tratar a los pacientes con tretinoína y tetraciclinas de forma concomitante (ver sección 4.3).

Vitamina A: Como otros retinoides, la tretinoína no debe administrarse en combinación con la vitamina A debido a que los síntomas de una hipervitaminosis A pueden agravarse (ver sección 4.3).

No se evaluó el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de la tretinoína. Sin embargo, se sabe que la biodisponibilidad de sustancias de la clase de los retinoides aumenta con la ingesta concomitante de alimentos, se recomienda administrar la tretinoína durante o poco después de una comida.

Puesto que la tretinoína se metaboliza en el sistema enzimático P450 del hígado, existe el riesgo de una alteración de los parámetros farmacocinéticos en pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros medicamentos que también inducen o inhiben a tal sistema. Los medicamentos que generalmente inducen a las enzimas P450 en el hígado, son, por ejemplo, rifampicina, glucocorticoides, fenobarbital y pentobarbital. Los medicamentos que generalmente inhiben a las enzimas P450 en el hígado, son, por ejemplo, ketoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamilo, diltiazém y ciclosporina. No existen datos que demuestren que la administración concomitante de estos medicamentos aumente o disminuya la eficacia o la tolerancia de la tretinoína.

En casos raros se informaron complicaciones trombóticas que ocasionaron la muerte en pacientes que habían sido tratados con ácido retinoico todo trans y antifibrinolíticos de forma concomitante, tales como ácido tranexámico, ácido aminocaproico o aprotinina (ver sección 4.4). Por ello, se debe tener precaución durante un uso concomitante del ácido retinoico todo trans con estos principios activos.

No existen datos relativos a una interacción farmacocinética entre la tretinoína y la daunorrubicina o la citarabina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Todas las medidas mencionadas a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Embarazo: Vesanoïd contiene un retinoide similar a la vitamina A. Por lo tanto, no se debe utilizar Vesanoïd en mujeres que están embarazadas o que podrían quedarse embarazadas. La tretinoína ocasiona graves malformaciones cuando se administra durante el embarazo. Su uso está contraindicado en mujeres embarazadas o en mujeres que podrían quedarse embarazadas bajo el tratamiento con tretinoína o un mes tras finalizar dicho tratamiento, a no ser que el beneficio del tratamiento con tretinoína predomine sobre el riesgo de malformaciones fetales, cuando se consideran la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

En todos los fetos existe un elevado riesgo de malformaciones cuando durante el uso de tretinoína se presente o exista embarazo, independientemente de la cantidad de dosis y la duración del uso.

Por lo tanto, el tratamiento con tretinoína en mujeres en edad fértil sólo debe realizarse cuando se cumplen todas las medidas de precaución mencionadas a continuación:

La paciente ha sido informada por su médico sobre el riesgo en caso de un embarazo durante o hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento con tretinoína.

La paciente está dispuesta a cumplir de forma fiable las medidas anticonceptivas demostradas y eficaces, prescritas de forma obligatoria, es decir, un método anticonceptivo seguro y sin interrupción durante el tratamiento con tretinoína y 1 mes tras finalizar el mismo (ver sección 4.4).

Las pruebas de embarazo deben realizarse cada mes durante el tratamiento.

Si a pesar de todas estas medidas de precaución se produce un embarazo durante el tratamiento con tretinoína o hasta 1 mes después de haberlo interrumpido, existe un alto riesgo de malformación fetal grave, sobre todo si la tretinoína se administra durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia: Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tretinoína.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de Vesanoïd sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante o baja, en particular, cuando los pacientes sufren de mareos o cefaleas intensas

Sobredosis:

En una sobredosis con ácido retinoico todo trans se pueden presentar manifestaciones reversibles de una hipervitaminosis A (cefalea, náuseas, vómito, manifestaciones en las mucosas).

La dosis recomendada en la LPA comprende un cuarto de la dosis más alta tolerada para los pacientes con tumores sólidos y está por debajo de la dosis más alta tolerada para los niños.

No se conoce un tratamiento especial en caso de sobredosis; sin embargo, se aconseja tratar a los pacientes en una unidad hematológica.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agente citostático diferenciador, Código ATC: L01XX14.

La tretinoína es un metabolito natural del retinol y pertenece a la clase de los retinoides, que comprende análogos naturales y sintéticos.

En las líneas celulares hematopoyéticas transformadas, incluidas las líneas celulares de la leucemia mieloide humana, la tretinoína indujo *in vitro* la diferenciación celular e inhibió de la proliferación de las células.

No se conoce el mecanismo de acción en la leucemia promielocítica aguda (LPA), pero puede tratarse de una alteración en la fijación de la tretinoína a un receptor nuclear del ácido retinoico (Retinoic Acid Receptor / RAR, por sus siglas en inglés), cuando el receptor α del ácido retinoico se modifica a través de la fusión con una proteína denominada PML.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La tretinoína es un metabolito endógeno de la vitamina A que usualmente también está disponible en el plasma.

Absorción

Tras la administración oral, la tretinoína se absorbe en el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas en sujetos sanos se alcanzan después de 3 horas.

Los niveles plasmáticos de tretinoína varían considerablemente de forma inter e intra individual.

Distribución

La tretinoína está principalmente unida a proteínas plasmáticas. Tras alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas disminuyen con una semivida media de 0,7 horas, entre 7 y 12 horas tras la administración de una dosis única de 40 mg alcanzan nuevamente el valor inicial. No se ha observado acumulación tras la administración en dosis múltiples, y la tretinoína no se acumula en los tejidos.

Biotransformación

Durante la administración continua puede presentarse una disminución marcada de las concentraciones en plasma, posiblemente, debido a una inducción del sistema enzimático del citocromo P450, que aumenta la depuración y disminuye la biodisponibilidad.

Eliminación

Tras la administración oral de tretinoína radiomarcada, aproximadamente el 60 % se elimina en la orina y alrededor del 30 % se elimina en las heces. Los metabolitos encontrados en la orina se formaron a través de oxidación y glucoridación.

Actualmente, no existen datos sobre una posible interacción entre tretinoína y daunorrubicina.

No se investigó si es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Como medida de precaución, se deben reducir las dosis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2018.