

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	VESANOID® (Tretinoína)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula blanda
<b>Fortaleza:</b>	10 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de vidrio ámbar con 100 cápsulas blandas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, Greifswald, Alemania.
<b>Fabricante, país:</b>	CATALENT EBERBACH GERMANY GMBH, Eberbach, Alemania.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	025-20D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de septiembre de 2020
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula blanda contiene:	
Tretinoína	10,0 mg
Aceite de soya hidrogenado	7,68 mg
Aceite de soya parcialmente hidrogenado	7,68 mg
Glicerol 85 %	30,16 ±8%
Manitol	0,14 - 0,34 mg
Sorbitol	1,93-2,94 mg
óxido de hierro amarillo	0,51 mg±8%
óxido de hierro rojo.	0,43 mg±8%
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Vesanoid debe emplearse para inducir la remisión en la leucemia promielocítica aguda (LPA; clasificación de la FAB: LMA-M3). Pueden recibir tratamiento con el ácido holo-trans-

retinoico los pacientes no tratados previamente, así como los pacientes que han recaído o no han respondido a la quimioterapia habitual (antraciclina y arabinósido de citosina o un tratamiento equivalente). Existen datos indicativos de que la asociación de quimioterapia y ácido holo-trans-retinoico puede prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva en comparación con la quimioterapia sola. Aunque el tratamiento de mantenimiento está todavía en fase de investigación, se ha descrito una pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo-trans-retinoico solo.

### **Contraindicaciones:**

Vesanoïd está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido holo-trans-retinoico, otros retinoides, soja, cacahuetes o a cualquiera de sus componentes.

El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (v. Embarazo).

Está contraindicado el uso de ácido holo-trans-retinoico en combinación con vitamina A (v. Interacciones)

Contiene aceite de soja, no administrar en pacientes alérgicos a la soja. Los pacientes con alergia al almidón de trigo, no deben tomar este medicamento.

### **Precauciones:**

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al "síndrome del ácido retinoico". Este síndrome, descrito en muchos pacientes con LPA (hasta un 25 % en algunos centros) tratados con ácido holo-trans-retinoico, se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hiperleucocitosis, hipotensión arterial, derrame pleural, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.

Si no se trata, el síndrome puede causar la muerte del paciente. En los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico solo que presenten hiperleucocitosis, la prevención del "síndrome del ácido retinoico" se llevará a cabo asociando quimioterapia en dosis plenas con antraciclina al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico según el recuento de leucocitos.

La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:

Tratamiento inmediato con la asociación de ácido holo-trans-retinoico y quimioterapia en los pacientes con recuento de leucocitos

>  $5 \times 10^9/l$  en el momento del diagnóstico o en cualquier momento. Adición de la quimioterapia con dosis plenas al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico en los pacientes con recuento de leucocitos

<  $5 \times 10^9/l$  el día 0 del tratamiento con ácido holo-trans-retinoico y si el recuento de leucocitos es:

$\geq 6 \times 10^9/l$  en cualquier momento entre los días 1 y 6 de tratamiento y/o

$\geq 10 \times 10^9/l$  entre los días 7 y 10 de tratamiento y/o

$\geq 15 \times 10^9/l$  entre los días 11 y 28 de tratamiento.

Tratamiento con dexametasona (10 mg/12 h durante tres días como máximo o hasta la resolución de los síntomas) si el paciente presenta signos clínicos precoces del síndrome del ácido retinoico.

Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (venosas y arteriales), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (v. Efectos secundarios).

El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos causantes de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (v. Interacciones).

El ácido holo-trans-retinoico sólo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas u oncológicas. Durante el tratamiento con tretinoína deben mantenerse las medidas apropiadas para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

Se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo ácido holo-trans-retinoico. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-transretinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.

Las preparaciones de progesterona microdosificada ("minipíldora") pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Contiene óxido de hierro amarillo y óxido rojo, puede producir reacciones alérgicas como: asma bronquial, especialmente en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico.

Contiene glicerol, puede causar alteraciones digestivas, diarreas y dolor de cabeza. Contiene manitol, puede provocar un ligero efecto laxante.

#### **Efectos indeseables:**

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de ácido holo-trans-retinoico, los efectos secundarios más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides.

*Efectos dermatológicos:* sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia; úlceras genitales y el síndrome de Sweet se han notificado raramente.

Efectos sobre las mucosas: queilitis y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.

Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, pseudotumor cerebral (sobre todo en los niños), fiebre, escalofríos, mareo, confusión, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.

Efectos neurosensitivos: alteraciones visuales y auditivas.

Efectos sobre el aparato locomotor: dolor óseo, dolor torácico.

Efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, anorexia, pancreatitis.

Efectos metabólicos, hepáticos y renales: elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, transaminasas (ALAT, ASAT) y creatinina; se han notificado asimismo casos aislados de hipercalcemia.

Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.

Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, sofocos, edema. También se han registrado raras veces (v. Precauciones) casos de trombosis (venosas y arteriales) de diversa localización (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal).

Estas reacciones adversas no parecen ser permanentes ni irreversibles. La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de los efectos secundarios.

El “síndrome del ácido retinoico” en los pacientes con LPA: Los signos, síntomas y manifestaciones de este síndrome potencialmente mortal, así como su prevención y tratamiento, se han descrito anteriormente (v. Precauciones).

Teratogenicidad: v. Embarazo.

Se dispone de información limitada acerca del uso de tretinoína en niños. Se han registrado algunos casos de aumento de la toxicidad, especialmente el pseudotumor cerebral.

### **Posología y modo de administración:**

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los adultos, equivale a aproximadamente 8 cápsulas por dosis. La misma dosis se recomienda también para los niños, salvo que aparezca toxicidad grave. La conveniencia de reducir la dosis deberá considerarse particularmente en los niños que sufran cefaleas rebeldes al tratamiento. El tratamiento se ha de continuar durante 30-90 días, hasta alcanzar la remisión completa.

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup> en estos pacientes.

Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y arabinósido de citosina; por ejemplo, tres series a intervalos de 5-6 semanas.

Si se ha producido una remisión con ácido holo-trans-retinoico solo, no es necesario modificar su dosis en caso de utilizarlo junto con quimioterapia.

No se ha determinado aún el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico. Dado que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como grupo farmacológico, aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P-450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. No se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad del ácido holo-trans-retinoico. No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.

Antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos. Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans-retinoico y tales compuestos exige precaución (v. Precauciones).

Asociaciones farmacológicas contraindicadas (v. Contraindicaciones) Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), como las tetraciclinas: El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans-retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (v. Precauciones).

Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans-retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

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

Embarazo: El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno. Su empleo está contraindicado en las embarazadas y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas durante el tratamiento o hasta un mes después de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere al riesgo de malformaciones fetales debido a la gravedad de la enfermedad de la paciente o a la urgencia del tratamiento. Si se produce un embarazo mientras se toma ácido holo-trans-retinoico, el riesgo de que nazca un recién nacido malformado es muy alto, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento. En las pacientes de sexo femenino sólo se iniciará un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen las siguientes condiciones:

Ha recibido información médica sobre los peligros de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.

Se compromete a utilizar las medidas anticonceptivas obligatorias. Es absolutamente fundamental que toda mujer en edad fértil que inicie un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.

Debe practicarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.

Si a pesar de todas estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico o hasta un mes después de haberlo suspendido, existe gran riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si el ácido holo-trans-retinoico se administró durante el primer trimestre de la gestación.

Lactancia: La lactancia debe interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-transretinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis de ácido holo-trans-retinoico, pueden aparecer signos reversibles de hipervitaminosis A (cefalea, náuseas, vómitos, síntomas mucocutáneos). En los pacientes con leucemia promielocítica aguda se recomienda administrar un 25 % de la dosis máxima tolerada y en los niños, una dosis inferior a la dosis máxima tolerada.

No existe tratamiento específico para la intoxicación por el ácido holo-trans-retinoico, aunque es importante atender al paciente en un servicio de hematología.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XX14

Grupo farmacoterapéutico: L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 – Agentes antineoplásicos L01X, Otros agentes antineoplásicos, L01XX, Otros agentes antineoplásicos

El ácido holo-trans-retinoico es un metabolito natural del retinol y pertenece al grupo de los retinoides, que incluye análogos naturales y sintéticos. En los estudios in vitro con el ácido holo-trans-retinoico, se ha demostrado una inducción de la diferenciación y una inhibición de la proliferación en las líneas celulares hematopoyéticas transformadas, incluidas las líneas celulares de la leucemia mieloide humana. No se conoce el mecanismo de acción en la leucemia promielocítica aguda (LPA), pero puede tratarse de una alteración en la fijación del ácido holo-trans-retinoico al receptor nuclear del ácido retinoico (RAR), ya que el receptor alfa del ácido retinoico se altera al fusionarse con una proteína llamada PML.

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

El ácido holo-trans-retinoico es un metabolito endógeno de la vitamina A, presente en el plasma en condiciones normales. Las dosis orales de ácido holo-trans-retinoico se absorben bien; en los voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron después de 3 horas. La absorción del ácido holo-trans-retinoico está sujeta a una gran variabilidad, tanto interindividual como intraindividual. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Tras alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas descienden con una semivida media de eliminación de 0,7 horas. Después de una dosis única de 40 mg, las concentraciones plasmáticas vuelven a los niveles endógenos en un plazo de 7 a 12 horas. No se ha descrito acumulación tras la administración de dosis múltiples, y los tejidos corporales tampoco retienen el ácido holo-trans-retinoico.

La excreción renal de los metabolitos formados por oxidación y glucuronidación es una importante (60 %) vía de eliminación. El ácido holo-trans-retinoico se isomeriza a ácido 13-cis-retinoico y se oxida a metabolitos 4-oxo. La semivida de estos metabolitos es más prolongada que la del ácido holo-trans-retinoico, y puede producirse un cierto grado de acumulación.

Durante la administración de dosis múltiples puede producirse un fuerte descenso en la concentración plasmática, posiblemente debido a una inducción enzimática del sistema citocromo P-450, que aumenta el aclaramiento y disminuye la biodisponibilidad de las dosis por vía oral. Hasta el momento no se dispone de datos sobre una posible interacción entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina.

**Farmacocinética en situaciones clínicas especiales**

No se ha investigado aún la necesidad de ajustar o no la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como medida preventiva, debe disminuirse la dosis a 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día (véase el subapartado Posología).

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 28 de septiembre de 2020.