

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vesanoid 10 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa:

1 cápsula blanda contiene 10 mg de tretinoína (ácido transretinoico, ATRA).

Excipientes con efecto conocido:

1 cápsula blanda contiene 107,92 mg de aceite de soja.

1 cápsula blanda contiene entre 1,93 - 2,94 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas.

Las cápsulas son de dos colores: amarillo anaranjado / marrón rojizo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vesanoid (tretinoína) está indicado en combinación con el trióxido de arsénico o quimioterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) de nuevo diagnóstico, recidivantes o refractarios a la quimioterapia (ver sección 4.2 y 5.1).

Regímenes de tratamiento

La combinación de tretinoína con quimioterapia o trióxido de arsénico es conocida por ser eficaz e inducir tasas muy altas de remisión hematológica en pacientes con casos de LPA confirmados genéticamente, es decir, los pacientes cuyos blastocitos albergan la t(15:17) por cariotipo o FISH o la fusión PML-RARA detectada por PCR. Por lo tanto, la confirmación del diagnóstico genético es obligatoria. El tratamiento combinado con trióxido de arsénico ha mostrado ser una opción de tratamiento efectivo en pacientes de reciente diagnóstico con riesgo bajo-medio de LPA. Sin embargo, como la LPA se caracteriza por un alto riesgo de muerte hemorrágica temprana, las recomendaciones actuales indican que el tratamiento temprano con tretinoína se inicie tan pronto como sea posible ante un caso de sospecha morfológica.

Para seleccionar la estrategia de tratamiento debe tenerse en cuenta el riesgo de recaída, indicado mediante recuento pre-terapéutico de glóbulos blancos (RGB) y el recuento de plaquetas (puntuación Sanz) con alto riesgo ($RGB > 10 \times 10^9/L$), el riesgo intermedio ($RGB \leq 10 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$), y el bajo riesgo ($RGB \leq 10 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas $> 40 \times 10^9/L$).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para todas las fases de la terapia se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m^2 de superficie corporal por vía oral, dividida en dos dosis iguales en pacientes adultos y de edad avanzada con LPA. Esto equivale a 8 cápsulas aproximadamente por paciente al día (una cápsula contiene 10 mg de tretinoína).

Población pediátrica

Se dispone de información limitada respecto a la seguridad y eficacia de la tretinoína en niños.

Para niños es aplicable el mismo régimen de tratamiento que para adultos.

La dosis óptima de tretinoína en población pediátrica no ha sido todavía establecida. En un intento por reducir la toxicidad de tretinoína, la dosis diaria administrada a niños puede ser reducida a 25 mg/m^2 . La reducción de la dosis debe ser considerada particularmente en niños con síntomas de toxicidad, como cefaleas rebeldes al tratamiento.

Pacientes de alto riesgo

Para pacientes con alto riesgo de recaída de la enfermedad según la calificación de Sanz (ver sección 4.1), una opción de tratamiento es la combinación triple de tretinoína, trióxido de arsénico y quimioterapia (antraciclina) para la inducción, seguida de consolidación con tretinoína y trióxido de arsénico.

Pacientes con hiperleucocitosis

Los pacientes con hiperleucocitosis (ver sección 4.4) pueden recibir quimioterapia adicional al inicio del tratamiento de inducción.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

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^2 en estos pacientes.

Retraso de la dosis, modificación y reinicio

En los casos de síndrome de diferenciación severa (SD, ver sección 4.4.) debe considerarse la interrupción temporal de la terapia con tretinoína. Puede ser necesario detener el tratamiento con tretinoína durante el período sintomático agudo inicial, pero puede reanudarse cuando los síntomas desaparezcan.

Si se produce hipertensión intracraneal/pseudotumor cerebral (ver sección 4.4.), se recomienda una reducción de la dosis de tretinoína.

Forma de administración

Las cápsulas deben tragarse con agua. No se debe masticar las cápsulas. Se recomienda tomar las cápsulas durante las comidas o inmediatamente después.

El tratamiento de inducción deberá continuarse hasta alcanzar la remisión completa o hasta un máximo de 90 días.

Tras finalizar la fase de inducción, la terapia de consolidación se debe iniciar con la combinación de tretinoína/trióxido de arsénico o con tretinoína/régimen de quimioterapia con antraciclina. Igual que para la terapia de inducción, durante la consolidación se recomienda la misma dosis de tretinoína de 45 mg/m^2

de superficie corporal divididos en dos tomas iguales para administración oral. Se deben realizar varios ciclos de terapia de consolidación con tretinoína. Las guías actuales recomiendan que los intervalos libres de tretinoína se incluyan después de la remisión y durante los ciclos de consolidación.

Si se realiza el tratamiento de mantenimiento, se debe usar la misma dosis de tretinoína que la utilizada en la terapia de inducción/consolidación. En cuanto a la terapia de consolidación, en el caso de tratamiento con tretinoína para terapia de mantenimiento, el régimen de tratamiento debe incluir intervalos libres de fármacos ("terapia pulsátil").

Dado que la práctica clínica puede variar en toda la UE o a nivel nacional, deberían considerarse directrices/protocolos de práctica nacional/local.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tretinoína, retinoides, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La tretinoína es teratogénica. Está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.6).

Combinación con vitamina A, tetraciclinas y retinoides (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La tretinoína sólo debe administrarse a pacientes con leucemia promielocítica aguda 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.

Las medidas de apoyo para contrarrestar la LPA asociada a la coagulopatía incluyen la administración de transfusión de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas $> 30 - 50 \times 10^9/L$ y plasma o fibrinógeno fresco para mantener un nivel de fibrinógeno $> 100 - 150 \text{ mg/dL}$. Estos valores se deben controlar diariamente y se debe continuar con los cuidados de apoyo durante toda la fase de inducción hasta la desaparición de los signos de coagulopatía clínicos y de laboratorio.

Síndrome de diferenciación/ Síndrome del ácido retinoico

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis, a veces asociada al "síndrome del ácido retinoico" (SAR). Este síndrome se ha descrito en muchos pacientes con leucemia promielocítica aguda tratados con tretinoína (alrededor del 26% en algunos ensayos clínicos) o en asociación con trióxido de arsénico y puede ser fatal. El SAR está actualmente mejor definido como Síndrome de Diferenciación (SD).

El SD se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, edema periférico, aumento de peso, y puede progresar hacia insuficiencia pulmonar, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico. El SD en toda regla es una afección potencialmente mortal. Por lo tanto, el reconocimiento y el tratamiento precoz del SD es de suma importancia. El síndrome del ácido se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis (ver "Hiperleucocitosis").

Se ha identificado un aumento del índice de masa corporal (IMC) como un factor de predicción del SD. De este modo, los pacientes con un aumento del IMC deben vigilarse estrechamente durante la terapia, especialmente en términos de alteraciones de las funciones respiratorias, diuresis y niveles de creatinina.

Se debe iniciar de inmediato el tratamiento con dexametasona (10 mg intravenoso/12 h durante tres días como mínimo o hasta la resolución de los síntomas) en pacientes que presenten síntomas o signos tempranos de este síndrome.

En casos de SD graves se debería considerar interrumpir la terapia con tretinoína.

Hiperleucocitosis

Los pacientes que experimenten hiperleucocitosis deben ser tratados con quimioterapia basada en una dosis completa de antraciclina. Se recomienda el tratamiento inmediato de pacientes con un recuento de glóbulos blancos (RGB) $\geq 5 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico o durante cualquier momento de la terapia. En términos de terapia combinada de tretinoína con trióxido de arsénico, el uso de hidroxiurea debe ser considerado para el tratamiento de la leucocitosis para mantener un RGB $< 10.000 / \mu L$.

Pseudotumor cerebral

La tretinoína puede causar hipertensión intracraneal/pseudotumor cerebral. El pseudotumor cerebral es una hipertensión intracraneal benigna con edema cerebral y ausencia de un tumor, clínicamente caracterizado por dolor de cabeza, edema de papila, diplopía, y posiblemente estado alterado de la conciencia.

El uso concomitante de otros agentes conocidos por causar hipertensión intracraneal/pseudotumor cerebral pueden aumentar el riesgo de esta enfermedad (ver sección 4.5).

Si se produce la hipertensión intracraneal cerebral/pseudotumor, se recomienda reducir la dosis de la tretinoína, además de la administración de diuréticos (acetazolamida), corticosteroides y analgésicos.

Población pediátrica

El pseudotumor cerebral (ver sección 4.8) tiene una mayor incidencia en pacientes pediátricos que en adultos. Los datos de ensayos clínicos muestran una disminución de la incidencia del pseudotumor cerebral con el uso de una dosis menor de tretinoína, sin comprometer los resultados. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis a 25 mg/m^2 en niños con síntomas de toxicidad, como dolor de cabeza intratable (ver sección 4.2).

Prolongación QTc

En relación con la terapia de combinación de tretinoína y trióxido de arsénico se observaron prolongaciones QTc. Esto podría conducir a arritmias de torsade de pointes que amenazan la vida. Para el tratamiento de la prolongación del QTc se recomienda una monitorización de ECG previo y durante el tratamiento, especialmente para pacientes en los que existen factores de riesgo.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se incrementa con la terapia combinada de tretinoína y trióxido de arsénico. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la primera fase de la terapia (terapia de inducción) y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas. El daño hepático observado es reversible con la suspensión de trióxido de arsénico y/o tretinoína.

Trastornos psiquiátricos

Se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo tretinoína. 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.

Otros

El síndrome de Sweet o dermatitis neutrofílica febril aguda responde espectacularmente al tratamiento con corticoides.

Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (tanto arterial como venosa) que puede afectar cualquier sistema orgánico (ver sección 4.8). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con la combinación de Vesanoïd y medicamentos antifibrinolíticos tales como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico o la aprotinina (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar los niveles de calcio sérico dado que se puede producir hipercalcemia durante la terapia.

Asesoramiento para mujeres en edad fértil (ver sección 4.6)

La tretinoína es un retinoide, habiéndose observado efectos teratogénicos en humanos con este tipo de fármacos. En consecuencia, el tratamiento con tretinoína sólo se debe iniciar en una mujer en edad fértil si esta es informada de los riesgos asociados a quedarse embarazada durante el tratamiento con tretinoína. Las pacientes deben utilizar un método anticonceptivo fiable y realizarse pruebas de embarazo antes del tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento.

Durante el tratamiento con tretinoína, las preparaciones de gestágeno en microdosis (minipill) no son un método anticonceptivo adecuado (ver sección 4.6).

Este medicamento contiene 1,93 - 2,94 mg de sorbitol en cada cápsula blanda.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula blanda, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas (ver también sección 4.3).

- + Otros retinoides: riesgo de síntomas sugestivos de hipervitaminosis A.
- + Vitamina A: riesgo de síntomas sugestivos de hipervitaminosis para dosis diarias superiores a las 10.000 UI.
- + Tetraciclina: riesgo de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral)

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

Dado que la tretinoína es metabolizada 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. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumores cerebrales, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente el CYP3A4. La combinación con otros inhibidores fuertes de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de tretinoína.

Raramente se han observado casos de complicaciones trombóticas fatales en pacientes tratados concomitantemente con tretinoína y medicamentos antifibrinolíticos tales como el ácido tranexámico, el

ácido aminocaproico o la aprotinina (ver sección 4.4). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre tretinoína concomitantemente con estos medicamentos.

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre la tretinoína y la daunorrubicina, idarrubicina y citarabina.

4.6. Fertilidad, 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.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

En las pacientes de sexo femenino en edad fértil sólo se iniciará un tratamiento con tretinoína si se cumplen las siguientes condiciones:

- La paciente ha sido informada por su médico sobre los riesgos de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.
- La paciente está dispuesta a cumplir las medidas anticonceptivas obligatorias: Es absolutamente esencial que todas las mujeres en edad fértil que han de someterse a un tratamiento con tretinoína utilicen un método anticonceptivo eficaz de forma ininterrumpida durante y hasta un mes después de suspender el tratamiento con tretinoína (ver sección 4.4).
- Debe realizarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.

Embarazo

La tretinoína es teratogénica (ver sección 4.3 y 4.5). La tretinoína es un retinoide, habiéndose observado efectos teratogénicos en humanos con este tipo de fármacos.

En humanos hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de tretinoína en mujeres embarazadas, pero existe un elevado riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si la tretinoína se ha administrado durante el primer trimestre.

No se debe usar Vesanoïd durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos, a menos que la condición clínica de la mujer (gravedad de la situación del paciente, urgencia del tratamiento) requiera tratamiento con tretinoína.

Si Vesanoïd se administra en las primeras etapas del embarazo, el paciente debe ser advertido del riesgo teratogénico de Vesanoïd y del riesgo de malformación severa del feto.

Lactancia

La lactancia debe interrumpirse si se inicia el tratamiento con tretinoína (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del Vesanoïd sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es menor o moderada, especialmente si los pacientes presentan mareos o cefalea grave.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de tretinoína, las reacciones adversas más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A (como ocurre con otros retinoides).

Lista tabulada de reacciones adversas

Los efectos adversos listados en la siguiente tabla han sido comunicados durante los estudios clínicos pivotaes y la experiencia post-comercialización:

Las reacciones adversas se presentan por Clasificación de órganos y frecuencia del Sistema MedDRA (muy frecuente ($\geq 1/10$)). Las reacciones adversas notificadas durante el período post-comercialización también se incluyen en el cuadro bajo la categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	No conocida	Fascitis necrotizante
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	No conocida	Trombocitosis, leucocitosis, basofilia (con o sin hiperhistaminemia sintomática)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
	No conocida	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Estado de confusión, ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, aumento de la presión intracraneal, pseudotumor cerebral, mareo, parestesia
	No conocida	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	Muy frecuente	Trastornos visuales, trastorno conjuntival
Trastornos en el oído y laberinto	Muy frecuente	Hipoacusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Arritmia
	No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocos
	No conocida	Trombosis arterial, trombosis venosa que involucra diversos sitios (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal), vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Insuficiencia respiratoria, sequedad nasal, asma
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Xerostomía, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pancreatitis, queilitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuente	Eritema, Exantema, prurito, alopecia, sudoración
	No conocida	Eritema nudoso, dermatosis neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor óseo
	No conocida	Miositis
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Infarto renal

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	No conocida	Úlceras genitales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Dolor torácico, escalofríos, malestar general
Investigaciones	Muy frecuente	Aumento de triglicéridos en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de colesterol en sangre, aumento de transaminasas
	No conocida	Aumento del nivel de histamina

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.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El síndrome de diferenciación (antes conocido como síndrome del ácido retinoico) puede ser mortal y se caracteriza por fiebre, disnea, dificultad respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, derrame pleural y pericárdico, hipotensión, edema, aumento de peso, fallo hepático, fallo renal y fallo multiorgánico. El síndrome del ácido retinoico se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis. Para la prevención y el tratamiento del síndrome de ácido retinoico, ver la sección 4.4.

La leucocitosis/hiperleucocitosis son efectos adversos frecuentes asociados con la terapia con tretinoína de LPA y pueden estar acompañados por síndrome de diferenciación. Sin embargo, la mayoría de los casos de leucocitosis/hiperleucocitosis no están asociados con un síndrome de diferenciación.

En cuanto a la terapia combinada de tretinoína con trióxido de arsénico, en ensayos clínicos se han observado un aumento en la frecuencia de hiperleucocitosis, prolongación QTc y efectos hepatotóxicos en comparación con la combinación tretinoína/quimioterapia. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la primera fase del tratamiento (tratamiento de inducción) y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas. Para características, prevención y tratamiento de hiperleucocitosis, prolongación QTc y efectos hepatotóxicos, ver la sección 4.4.

Teratogenicidad: Ver sección 4.6

Población pediátrica

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 (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis con tretinoína, pueden presentarse signos reversibles de hipervitaminosis A (cefalea, náuseas, vómitos, síntomas mucocutáneos).

La dosis recomendada en la leucemia promielocítica aguda es un 25% de la dosis máxima tolerada en pacientes con tumor sólido (dosis máxima: 195 mg/ m²/día) y es inferior a la dosis máxima tolerada en niños (60 mg/m²/día).

No existe tratamiento específico en caso de sobredosis, aunque es importante que el paciente sea atendido en un servicio de hematología.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes citostáticos. Código ATC: L01XF01.

Agente citostático diferenciador.

La tretinoína es un metabolito natural del retinol y pertenece al grupo de los retinoides, que incluye análogos naturales y sintéticos.

Mecanismos de acción

De acuerdo con la clasificación FAB (French-American-British) de enfermedad hematológica, la leucemia promielocítica aguda (LPA) se clasifica como forma de leucemia mieloide aguda (LMA) M3 y M3v.

No se conoce completamente el mecanismo de acción en la leucemia promielocítica aguda (LPA), puede estar relacionado con la unión específica de la tretinoína al receptor nuclear del ácido retinoico (RAR), ya que el receptor nuclear alfa del ácido retinoico (RARα) se altera en pacientes con LPA al fusionarse con una proteína llamada PML. Dosis farmacológicas de tretinoína inducen la degradación proteolítica de la proteína quimérica PML/RARα, señal de LPA. Los análisis de transcriptoma sugieren que la tretinoína puede liberar PML/RARα de los promotores, restaurando de este modo la función de RARα de tipo salvaje y liberando el bloqueo de diferenciación.

Efectos farmacodinámicos

Estudios *in vitro* con la tretinoína han 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.

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA), la tretinoína en combinación con quimioterapia citotóxica o con trióxido de arsénico inhibe la proliferación e induce la diferenciación de las leucemias promielocíticas. Con este enfoque de tratamiento combinado pueden lograrse altas tasas de remisión completa y bajas tasas de recaída.

Tretinoína combinada con quimioterapia citotóxica

La combinación de tretinoína con antraciclina como quimioterapia ha sido investigada en varios ensayos clínicos con niños, adultos y pacientes de edad avanzada con LPA. Uno de los regímenes de tratamiento internacionalmente establecidos y aceptados es el protocolo AIDA2000. En este régimen, pacientes de reciente diagnóstico fueron tratados mediante terapia de inducción con tretinoína de 45 mg/m²/día hasta la

remisión completa, durante un máximo de 45 días. Esto fue seguido de 3 ciclos de consolidación de 15 días de tratamiento, en los que la dosis era igual en cada uno. Durante la terapia de mantenimiento, se administró tretinoína cada 3 meses durante 15 días durante un periodo de 2 años. Los pacientes recibieron un régimen diferente de quimioterapia, en función de su riesgo de recaída. Utilizando este enfoque de tratamiento, se logró una supervivencia total de 6 años del 87,4% y una supervivencia libre de enfermedad de 6 años del 85,6%. Estos datos están en línea con otros ensayos clínicos más amplios (LPA99 y LPA2005, APL2000, AMLCG2009) con tasas de remisión completas de $\geq 90\%$, supervivencia total del 82 a 94% y supervivencia libre de enfermedad del 82 a 90%.

Tretinoína combinada con trióxido de arsénico

La combinación de tretinoína con trióxido de arsénico ha sido investigada en el ensayo clínico APL0406. En este estudio de no inferioridad prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto, fase III, 276 pacientes de reciente diagnóstico (adultos entre 18 y 71 años) con LPA de no alto riesgo fueron asignados aleatoriamente para recibir tretinoína/trióxido de arsénico (ATO) o tretinoína/quimioterapia. Se logró una remisión completa del 100% en el brazo de tretinoína/trióxido de arsénico y del 97% en el brazo de tretinoína/quimioterapia, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 40,6 meses, la supervivencia libre de eventos, la incidencia acumulada de recaída y la supervivencia global a los 50 meses para los pacientes tratados con tretinoína/trióxido de arsénico versus tretinoína/quimioterapia fueron 97,3% frente a 80%, 1,9% frente a 13,9%, y un 99,2% frente a un 92,6%, respectivamente ($P < 0,001$, $P = 0,0013$ y $P = 0,0073$, respectivamente). En cuanto a los perfiles de seguridad del régimen de tratamiento, para los pacientes que recibieron tretinoína/trióxido de arsénico, los efectos adversos consistieron principalmente en un aumento frecuente de enzimas hepáticas, prolongación del intervalo QTc e hiperleucocitosis. En casi todos los pacientes, esta toxicidad era reversible y manejable con la interrupción temporal del fármaco y los ajustes de dosis según las recomendaciones del protocolo, incluyendo la adición de hidroxiurea.

Población especial

Población pediátrica

En niños, el tratamiento que combina tretinoína con quimioterapia obtiene resultados comparables al de los adultos. Por ejemplo, en comparación con los datos de adultos, en el ensayo APL93 en el que fueron investigados 576 pacientes de los cuales 31 eran niños de nuevo diagnóstico (5%), no se observaron diferencias entre adultos y niños en la tasa de remisión completa, tasa de recaída a los 5 años, supervivencia libre de eventos y la supervivencia global, pero se observó una supervivencia significativamente mejor en los niños después del ajuste en el recuento de glóbulos blancos y la incidencia de la variante microgranular M3 de LPA.

En términos de toxicidad y en comparación con los adultos, se ha observado una mayor frecuencia de pseudotumor cerebral en niños y adolescentes. La incidencia disminuye con el uso de dosis más bajas de tretinoína.

Sólo hay datos limitados sobre el uso de tretinoína en combinación con el trióxido de arsénico en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

LPA es diagnosticada con menor frecuencia en pacientes de edad avanzada (pacientes de más de 60 años). Los pacientes de edad avanzada parece al menos que responden a la terapia como lo hacen los pacientes

más jóvenes, pero las tasas de respuesta y supervivencia son menores en este grupo de edad debido a una mayor incidencia de muertes tempranas y muertes en remisión cuando se usa el tratamiento convencional con tretinoína y quimioterapia. La mayor tasa de muertes tempranas en esta población se debe a mayores comorbilidades en comparación con las de los pacientes más jóvenes.

Sólo hay datos limitados sobre el uso de tretinoína en combinación con trióxido de arsénico en la población de edad avanzada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La tretinoína es un metabolito endógeno de la vitamina A, presente en el plasma en condiciones normales.

Absorción

Tras la administración oral, la tretinoína se absorbe en el tubo digestivo; en los voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 3 horas.

Las concentraciones plasmáticas de la tretinoína están sujetas a una gran variabilidad, tanto interindividual como intraindividual.

Distribución

La tretinoína 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 tampoco se produce retención de tretinoína en los tejidos corporales.

Biotransformación

Durante la administración continuada puede producirse un fuerte descenso de la concentración plasmática, posiblemente debido a una inducción enzimática del citocromo P450, que aumenta el aclaramiento y disminuye la biodisponibilidad de las dosis por vía oral.

La tretinoína es metabolizada por el CYP26A1 además del CYP3A4. Los compuestos que inhiben el CYP26A1, como el ketoconazol, podrían dar lugar a un aumento de la exposición a la tretinoína. Todavía no hay evidencia clínica sobre la participación relativa de esta enzima en el metabolismo general de la tretinoína.

Eliminación

La excreción renal de los metabolitos formados por la oxidación y glucuronidación es una ruta importante (60%) de la eliminación, mientras que el 30% se elimina con las heces. La tretinoína (ácido *trans*-retinoico) se isomeriza a ácido 13-*cis* retinoico y se oxida a 4-oxo-metabolitos. Estos metabolitos tienen vidas medias más prolongadas que la tretinoína y pueden presentar cierta acumulación.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha investigado aún la necesidad de ajustar o no la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Como medida preventiva, debe disminuirse la dosis hasta 25 mg/m²/día (ver sección 4.2)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral de tretinoína a los animales permitió demostrar que el compuesto presenta una toxicidad aguda muy escasa en todas las especies examinadas.

La experimentación animal, permitió demostrar que la tretinoína administrada por vía oral presenta escasa toxicidad aguda en todas las especies investigadas. La administración en ratas, durante un periodo de tiempo más largo, produce disolución de la matriz ósea dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento, así como disminución del recuento de eritrocitos y alteraciones tóxicas renales y testiculares.

En perros se observaron principalmente trastornos de la espermatogénesis e hiperplasia de la médula ósea.

Los metabolitos principales de la tretinoína (4-oxo-tretinoína, isotretinoína y 4-oxo-isotretinoína) son menos efectivos que la tretinoína en cuanto a inducir la diferenciación de las células leucémicas humanas (HL-60).

Los estudios de toxicidad crónica y subcrónica realizados en ratas indicaron que la dosis oral carente de efecto tóxico era igual o inferior a 1 mg/kg/día; en perros, una dosis de 30 mg/kg/día se asociaba con efectos tóxicos, como pérdida de peso y alteraciones dermatológicas y testiculares.

Los estudios sobre la función reproductora en animales han demostrado la actividad teratogénica de la tretinoína.

No se han observado signos de mutagénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Relleno de la Cápsula:

Cera amarilla de abeja
Aceite de soja hidrogenado
Aceite de soja parcialmente hidrogenado
Aceite de soja.

Cubierta de la Cápsula:

Gelatina
Glicerol (E 422)
Karion 83: sorbitol, manitol, almidón (maíz)
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frascos:

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio color ámbar con 100 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Uso y manipulaciones: ninguna especial

Eliminación: La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.396

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/julio/2003

Fecha de la última renovación: 29/agosto/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>