Vesanoid®
Tretinoin

Kategorie
Mittel zur Induktion der Zelldifferenzierung

1. ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: all-trans-Retinsäure (Tretinoin).
Hilfsstoffe: Kapselinhalt: Sojaöl, Sojalecithin, Hydriertes Sojaöl, teilweise hydriertes Sojaöl, Sojaöl, Raps-Öl, Gelatine, Glycerin, Kation (Sorbit, Mannit, Sörbit), Titandioxid, Eisenoxidpigmente.

2. EIGENSCHAFTEN, WIRKUNGEN

All-trans-Retinsäure ist ein natürlicher Metabolit von Retinol und zählt zur Reihe der Retinoide. Die natürliche und synthetische Analoge umfassen. Bei transformierten lymphoretikulären Zellinien, einschließlich Zellinien der myeloischen Leukämie des Menschen, induzierte all-trans-Retinsäure in vitro die Zelldifferenzierung und hemmte die Proliferation. Die Wirkung von Tretinoin wird durch Retinsäure-Rezeptoren (RAR) vermittelt, die durch Tretinoin an Rezeptoren für Retinsäure durch Proteine mit einem mit PML verschlossen Protein vermittelt ist.

3. PHARMAKOKINETIK

All-trans-Retinsäure ist ein endogener Metabolit von Vitamin A, der normalerweise im Plasma vorhanden ist. Orale Dosen von all-trans-Retinsäure führen zu einer Erhöhung der endogenen Plasmakonzentrationen wurden bei gesunden Probanden nach drei Stunden erreicht. Die Resorption von all-trans-Retinsäure kann bei sich und denselben Patienten oder von Patient zu Patient stark variieren. Im Plasma ist all-trans-Retinsäure grösstenteils an Plasmaproteine gebunden und wird schnell metabolisiert. Nach einmaliger oraler Dosierung von durchschnittlichen Halbwertzeit von 0,7 Stunden ab. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 40 mg Isotretinoin (Retinsäure) wurden Spitzenplasmakonzentrationen von 1,4 mg/l nach 2 Stunden gemessen. Kumulation nach Mehrfachdosierung beobachtet, und all-trans-Retinsäure wird nicht in Körperproben gespeichert.
Die Elimination erfolgt hauptsächlich (zu 60 %) über die Nieren in Form von Metaboliten, die durch Oxidation und Glukuronidierung gebildet werden. Die Ausscheidung über die Fäzes ist geringer (ungefähr 30 % in 4-oxo-Metaboliten enthält. Diese Metaboliten haben eine längere Halbwertzeit als all-trans-Retinsäure und können zu einer gewissen Akkumulation führen.
Bei Isotretinoin-haltige Dosierung kann die Plasmakonzentration deutlich absinken, möglicherweise aufgrund der Induktion des Enzyms Cytochrom P-450, das auch zu einer Verbreitung der Clearance erhöht und der Bioverfügbarkeit führen verursacht.
Nach einer Einzeldosis Isotretinoin können über eine Intervallen zwischen all-trans-Retinsäure und Dosierabstände von.

Kinetik in besonderen Situationen
Es wurde nicht untersucht, ob bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen Dosisanpassungen notwendig sind. Veränderliche Absorption, Metabolismus und/oder der Kumulation bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

4. INDIKATIONEN, ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

Vesanoid wird zur Induktion der Remission bei akuter Promyelozytenleukämie (APL, FAB-Klassifikation AML-M3) angewendet. Es wurde eine Remissionsrate von 90 % bei APL-Patienten, bei denen unter alleiniger Chemotherapie Anthracyclin und Cytarabin oder eine entsprechende Therapie) ein Rezidiv aufgetreten ist oder die nicht auf eine Induktionstherapie ansprechen. Eine Remission wurde bei behandelt wurden. Es gibt Daten, die zeigen, dass die Kombination von Chemotherapie und all-trans-Retinsäure Bei Überlebensdauer verlängern kann und das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zur Chemotherapie allein verringern kann. Bei Erstbehandlung mit und all-trans-Retinsäure sollte eine Chemotherapie zur Erhaltungstherapie mit all-trans-Retinsäure erhalten, ein vorausdauern Ansprechen auf all-trans-Retinsäure beobachtet.

5. DOSIERUNG, ANWENDUNG

Bei APL-Patienten wird die orale Verabreichung einer täglichen Gesamtdosis von 45 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen, empfohlen. Drei entspricht einem Gewichtsmodulus von zehn Kapseln. Es wird empfohlen, pflanzliche Präparate mit 45 mg/m² zu verabreichen, bis eine vollständige Remission erreicht ist. Die Patienten bis Kinder mit hartnäckigen Kopfschmerzen sollte eine Remission durch a Retinoid gestoppt werden.
Die Therapie sollte fortgesetzt 30 bis 90 Tage fortzuführen, bis eine Vollremission eintritt.
Die keine medizinische Information über Patienten mit Nieren- und oder Leberinsuffizienz vorliegt. Es wurden Dosis verschiedener auf 25 mg/m² Körperoberfläche reduziert wurden.
Nachdem die Remission erreicht ist, sollte sogleich eine Konsolidierungs-Chemotherapie mit Anthracyclinen und Cytarabin eingeleitet werden, beispielsweise mit drei Zyklen im Abstand von fünf bis sieben Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit all-trans-Retinsäure bis zum Beginn jeder Konsolidierungsphase, die Dosierung von all-trans-Retinsäure einzupassen, wenn diese zusammen mit einer Chemotherapie angewandt wird.
Es gibt Daten, die zeigen, dass die Dauer der Behandlung mit all-trans-Retinsäure wurde nicht untersucht. Da jedoch bekannt ist, dass die Rezeptorfunktion von Substanzen aus der Klasse der Retinoide durch gleichzeitige Nebenwirkungsanfälle erhebt wird, wird empfohlen, all-trans-Retinsäure während oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen.

6. KONTRAINDIKATIONEN

Vesanoid ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen all-trans-Retinsäure oder irgendeinen Bestandteil des Medikaments kontraindiziert.
All-trans-Retinsäure ist teratogen. Sie ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Mütter kontraindiziert (siehe Schwangerschaft, Stillzeit).
Die Verwendung von all-trans-Retinsäure in Kombination mit Vitamin A ist kontraindiziert (siehe Interaktionen).

7. VORSICHTSMASSNAHMEN

In klinischen Studien wurde letalig (in 75 % der Fälle) eine Hyperleukozytose beobachtet, die manchmal mit dem sogenannten Retinsäuresyndrom (Retinoic Acid Syndrome, RAS) einherging. Ein RAS kann auch ohne Hyperleukozytose auftreten und ist manchmal nur mit APL in manchen klinischen Prüfungen bis zu 25 %) beobachtet.
Charakteristisch für ein RAS sind Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Pleura- oder Perikarderguss, Gewichtszunahme, Ödeme, Nieren- und Multiorganversagen.
Unbekannt kann dieses Syndrom zum Tode führen.
Bei Patienten, die während der klinischen Behandlung mit all-trans-Retinsäure eine Hyperleukozytose erlitten, lässt sich das RAS möglicherweise durch eine frühzeitige Chemotherapie verhindern. Behandlung mit all-trans-Retinsäure eine Chemotherapie auf Anthracyclin-Basis (a voller Dosierung) vorbeugt wird. Für die Therapie des RAS wurden Dexamethason und Prednison.
Sobaldige Behandlung von Patienten auf einer Leukozytenzahlung von > 5 x 10⁹/l bei der Diagnose oder zu jedem anderen Zeitpunkt, und zwar mit einer Kombination von all-trans-Retinsäure und einer Chemotherapie. Zusätzliche Verabreichung einer Chemotherapie in voller Dosierung ein Leukozytenzahlung von > 5 x 10⁹/l bei der Diagnose oder zu jedem Leukozytenzahlung von > 5 x 10⁹/l unmittelbar vor Beginn der Therapie mit all-trans-Retinsäure sowie bei folgendem Verlauf der Leukozytenzählung:
1. Behandlungstag
2. Behandlungstag
und jeder 7. (±0 x 10⁹/l zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 7. und 21. Behandlungstag
und jeder 3. (± 5 x 10⁹/l zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 11. und 21. Behandlungstag
Behandlung mit Dexamethason (10 mg alle 12 Stunden während bindestens 3 Tagen oder bis zum Abklingen der Symptome), falls beim Patienten Symptome auftreten, die auf ein RAS hindeuten können. Behandlungsstand beende ein Thrombozytenzahl (sowohl vanta als auch arterielle), das irgendein Organsystem betreffen kann (siehe Nebenwirkungen).
All-trans-Retinsäure kann zu reversiblen Druckerhöhung/Pseudotumor cerebri führen. Der gleichzeitige Verwendung anderer Präparate, die bekanntermassen zu reversiblen Druckerhöhung/Pseudotumor cerebri führen, wie bestgeeignetem Tetracyclin, kann das Risiko einer Druckerhöhung erhöhen. Bei Patienten, die mit all-trans-Retinsäure sollte nur unter sämtlicher Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen/onkologischen Erkrankungen hat, und nur in einer Einrichtung, die über die Kontrollmöglichkeiten verfügt.
Bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie sind während der Therapie mit Tretinoin unterschiedliche Messmethoden angezeigt, z.B. Blutzuckerspiegel und angebende Behandlung von Infektionen, Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberfunktionswerte sowie Triglyzerid- und Cholesterinspiegel. Während der Therapie mit all-trans-Retinsäure Die Häufigkeit, Faktoren zu Infekte und Mucositis zu Infektion, kann während der Behandlung mit all-trans-Retinsäure beeinträchtigt sein, von Infektionen, wie z.B. Pneumonie, Sepsis, Bakteriämie, Pilzinfektionen, Krankenpersonen auf allerdings, sondern dessen Grampositivenpneumonie („Mengelle") und als Verhältnispunkt während einer Behandlung mit all-trans-Retinsäure unter Unterlaufen nicht geeignet.

8. SCHWANGERSCHAFT, STILLZEIT

Alle noten genannten Massnahmen sollten unter Abwägung des Schwangerschafts der Erkrankung und der Dringlichkeit der Behandlung erfolgen.

Schwangerschaft: All-trans-Retinsäure ist teratogen. Ihre Verwendung ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn all-trans-Retinsäure oder einen Monat nach Ende einer solchen Behandlung schwanger werden könnten, kontinuierlich, so sie dann, sollte sie über das potentielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Sie beim Muskelkrämpfe abbrechen, wenn die Schwangerschaft der Behandlung und die Dringlichkeit der Behandlung in Betracht gezogen werden. Die jeden Fall sollten sie sich unter Risiko für Muskelkrämpfen, wenn während der Einnahme von all-trans-Retinsäure – zusätzlich Kontrazeptiva (siehe Interaktionen) – eine Schwangerschaft eintritt oder bereits. Dabei darf die Behandlung mit all-trans-Retinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter nur durchgeführt werden, wenn die in folgenden aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind:
Die Patientin wurde von dem Arzt über die Gefahren bei Eintritt einer Schwangerschaft während der 1 Monat nach Beendigung der Behandlung mit all-trans-Retinsäure informiert.
Die Patientin versteht die Notwendigkeit, empfohlenen Kontrazeptionsmassnahmen zu erstellung, durchzuführen, d.h. eine zweifältige Verhütungsmethode ohne Unterbrechung während und einen Monat nach Beendigung der Behandlung mit all-trans-Retinsäure unterstehen.
Schwangerschaftstests müssen während der Therapie in monatlichen Abständen durchgeführt werden.
Es wird von dieser Schwangerschaftstests unter die Behandlung mit all-trans-Retinsäure, nach dem 1 Monat nach Absetzen der Arzneimittels aus Schwangerschaft stattfinden, bestätigt ein hohes Risiko für eine schwere fötale Missbildung, insbesondere wenn all-trans-Retinsäure an einem Schwangerschaftsmonates verabreicht wurde.

Stillzeit: Vor Beginn einer all-trans-Retinsäure-Therapie muss abgestillt werden.

9. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Bei Patienten, die mit den empfohlenen täglichen Dosen von all-trans-Retinsäure behandelt wurden, stimmen die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit den Symptomen der A-Hypervitaminose überein, wie sie bei Patienten mit schwerer Akne beobachtet wurden.
Haut: Trockenheit, Erythema und Exanthem, Juckreiz, Schwitzen, Hautschäden, Gesichtsödeme und den Sweet-Syndrome sind bei Patienten, die mit Vesanoid behandelt wurden, selten gemeldet worden.
Schleimhäute: Cheilitis, Trockenheit von Mund, Nase, Bindehaut und Vagina, Epistaxis, Gingivitis, Blutungen des Zahnfleisches.
Gastrointestinaltrakt: Kardiochrampfen, Brechschmerzen.
Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, Durchfall, Blutungen im Gastrointestinaltrakt.
Stoffwechsel/Ortsorgan sowie Störung des Leber- und Nierenfunktion: Erhöhung der Serumtriglyzerid, des Cholesterins, der Leberenzyme, der Kreatinin- und Harnstoffwerte. Confusion Verstandt wurden Fälle und Hyperkalzämie gemeldet.
Respirationsorgane: Asthmaat, respiratorische Insuffizienz, Pleuraergus, Asthma-ähnliches Syndrom.
Herz-Kreislauf-System: Herzrhythmusstörungen, Hautröting, Ödeme.
Nervensystem: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Unruhe, Angst, auch unterschiedlich unterschiedliche Lokalisation (z.B. Apoplexie, Myokardinfarkt, Nierenschäden) gemeldet worden (siehe Vorsichtsmassnahmen).
Diese unerwünschten Wirkungen scheinen keine bleibende oder unreversible Gefahr darzustellen. Das Entscheid, die Behandlung abzubrechen oder weiterzuführen, sollte sich auf eine Beurteilung des Nutzens der Therapie im Vergleich zum Schweregrad der Nebenwirkungen stützen.
Retinoiden-Syndrom bei Patienten mit APL: Die Symptomatik dieses potentiell letalen Syndroms sowie dessen Verhältnis und Behandlung sind in der Fachinformation ausführlich beschrieben.
Teratogenität: Siehe Schwangerschaft, Stillzeit.
Zur Anwendung von Tretinoin bei Kindern liegen nur beschränkte klinische Informationen vor. Es liegen ausserdem Mitteilungen über vereinzelte Nebenwirkungen bei Kindern vor, die mit Tretinoin behandelt wurden, insbesondere über eine idiopathische Arthritis von Pseudotumor cerebri.

10. INTERAKTIONEN

Da all-trans-Retinsäure vom P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert wird, besteht die Gefäle einer Veränderung der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Medikamenten behandelt werden, die dieses System ebenfalls induzieren oder hemmt. Medikamente, die zurzeit P450-Enzyme in der Leber induzieren, sind Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Pentobarbital, Medikamente, die P450-Enzyme potentiell hemmen, sind Ketoconazol, Cimetidin, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem und Cyclosporin. Es wird empfohlen, dass Patienten, die gleichzeitig eine gleichzeitige Verwendung dieser Medikamente die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von all-trans-Retinsäure steigert oder herabsetzt. Es liegen keine Informationen über die Wechselwirkungen zwischen all-trans-Retinsäure und Dexamethason oder Cytosin vor.
Antifibrinolytika wie Tranexamsäure, Aminocaproamsäure und Aprotinin: Schwerwiegende thrombotische Komplikationen sind bei Patienten gemeldet worden, die gleichzeitig mit all-trans-Retinsäure und Antifibrinolytika behandelt wurden. Es wird empfohlen, eine Verabreichung von all-trans-Retinsäure mit diesen Präparaten zu oder Vorsicht geboten (siehe Verschreibungsmedikament).
Arzneimittel, die bekanntermassen zu reversiblen Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri führen, wie beispielsweise Tetracycline:
All-trans-Retinsäure kann zu reversiblen Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri führen. Der gleichzeitige Verabreichung von all-trans-Retinsäure und von Präparaten, die bekanntermassen zu reversiblen Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri führen, wie beispielsweise Tetracyclin bezüglich dieser Erkrankung ebenfalls erhöhen (siehe Vorsichtsmassnahmen).
Kontrazeptiva, hormonhaltige/hormonfreie Präparate (siehe Kontrazeptionsmittel)
Es wurden keine Interaktionen zwischen all-trans-Retinsäure und/oder Vitamin A verabreicht werden, da sich Symptome einer A-Hypervitaminose verschlimmern können.

11. ÜBERDOSIERUNG

Bei einer Überdosierung von all-trans-Retinsäure können reversible Anzeichen einer A-Hypervitaminose (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfenkleinpiepsen) auftreten. Die empfohlene Dosis bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) ist 45 mg/m² Hautoberfläche für Patienten mit schlechte Tumoren und hoge rante die toleranten Hochstufen bis Kinder.
Es ist nicht bekannt, ob APL-Fälle einer Überdosierung ist nicht bekannt, jedoch ist es wichtig, dass die Patienten in einer kinematologischen Abteilung behandelt werden.

12. SONSTIGE HINWEISE

Lagerung:
Vorsicht: Flaschen gut verschlossen halten. Kapseln vor Licht geschützt aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.
Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Aussenpackung mit EXP bezeichneten Datum verwendet werden.

13. PACKUNGEN

Kapseln zu 10 mg 100

Stand der Information: Oktober 2019

Hergestellt für CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald
Deutschland
von Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Deutschland

DIES IST EIN MEDIKAMENT

- Medikamente sind Produkte, welche Ihre Gesundheit beeinflussen und deren falsche Anwendung für Sie gefährlich sein kann.
- Befolgen Sie deshalb streng die ärztliche Verschreibung, die Art der Anwendung und die Anweisungen des Apothekers, die Ihnen die Arzneiware abgibt.
- Ärztin und Apotheker haben Erfahrung im Umgang mit Medikamenten, und kennen daher den Nutzen und Risiken.
- Unterbrechen Sie nicht selbst die vorgeschriebene Behandlungsdauer.
- Wiederholen Sie nicht die gleiche ärztliche Anordnung ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Halten Sie alle Medikamente unbedingt der Reichweite von Kindern.

Rat der ambulanten Gesundheitsmittel,
Union der ambulanten Apotheker

Vésanoïd®
Trétinoïne

Catégorie
Agent de différenciation

1. COMPOSITION

Principe actif: acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne).
Excipients: Contenu de la capsule: huile de soja hydrogénée, huile de soja partiellement hydrogénée, huile de soja, lécithine de la capsule: gélatine, glycérol, Kation (sorbitol, mannitol, sorbitol), dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

2. PROPRIÉTÉS, EFFETS

L'acide tout-trans rétinoïque est un métabolite naturel du rétinol. Il appartient à la classe des rétinoïdes, substances comprenant des analogues naturels et synthétiques. Dans des cellules issues de lignées de leucémie rétinoïque est associé que ce dernier induit une différenciation des cellules et stabilise leur prolifération dans les lignées cellulaires hématopoïétiques transformées, y compris les lignées cellulaires de leucémie myéloïde humaine. Dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), le mécanisme d'action n'est pas connu, mais pourrait être dû à une modification de la liaison de l'acide tout-trans rétinoïque à l'un de ses récepteurs nucléaires (récepteur de l'acide rétinoïque – RAR), étant donné que le récepteur et de l'acide rétinoïque est modifié par fusion avec une protéine appelée PML.

3. PHARMACOKINETICS

L'acide tout-trans rétinoïque (ATTR) est un métabolite endogène de la vitamine A présent dans le plasma à l'état normal. Après administration orale, il a une bonne résorption et ses concentrations plasmatiques endogènes est atteinte, chez des sujets sains, 3 heures après la prise.
L'absorption de l'acide tout-trans rétinoïque présente de grandes variations, d'un patient à un autre et chez un même patient. L'acide tout-trans rétinoïque est lié à plus de 95 % aux protéines plasmatiques. Après les prises, les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'élimination de 0,7 heure en moyenne. Les concentrations plasmatiques maximales de 1,4 mg/l sont atteintes en 2 heures après l'administration d'une dose unique de 40 mg. Il ne se produit pas d'accumulation après administration répétée et l'acide tout-trans rétinoïque ne s'accumule pas dans les organismes.
L'excrétion rénale des métabolites formés par oxydation et glucuronoconjugaison est la principale voie d'élimination (60 %). L'ATTR est transformé en isomère 13-cis et en métabolites 4-oxo. Ces métabolites ont une demi-vie plus longue que l'ATTR et peuvent s'accumuler dans l'organisme.
La concentration plasmatique peut diminuer de façon considérable lors d'administration continue. Il se peut que cette baisse soit dûe à une induction de l'enzyme du cytochrome P-450, qui augmente aussi la clairance et diminue la biodisponibilité après l'administration de doses orales.
Il n'existe actuelle, il n'existe pas de données relatives à une interaction entre l'ATTR et la dexaméthasone.

Cinétique dans des situations cliniques particulières
La nécessité d'adapter la posologie chez les patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée. Il se peut que l'absorption, le métabolisme et/ou l'accumulation de l'acide rétinoïque soient modifiés chez ces patients.

4. INDICATIONS, CHAMPS D'APPLICATION

Le Vésanoïd est indiqué pour induire une rémission en cas de leucémie aiguë promyélocytaire (+ LAP, code ND dans la nomenclature franco-américano-britannique des leucémies aiguës myéloïdes, ou LAM). Les patients non traités antérieurement peuvent bénéficier de l'acide tout-trans rétinoïque au même titre que ceux présentant une rechute après une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cytarabine (traitements équivalents) ou une LAP réfractaire à toute forme de chimiothérapie. L'association chimiothérapeutique tout-trans rétinoïque augmente la durée de survie et réduit le risque de rechute par rapport à la seule chimiothérapie. Le traitement d'entretien est encore à l'étude, mais une baisse de la réponse à l'acide tout-trans rétinoïque a été signalée chez des patients maintenus sous ATTR seul.

5. POSOLOGIE, MODE D'EMPLOI

Pour les patients souffrant de LAP, la dose journalière totale recommandée est de 45 mg/m² de surface corporelle, répartie en deux prises orales égales. Cela représente environ 8 capsules par adulte. Il est recommandé de traiter les enfants par 45 mg/m² à moins qu'ils soient en sous-poids. Une réduction de la dose doit être particulièrement être envisagée en cas de syndrome de différenciation.
Le traitement doit être poursuivi pendant 30 à 90 jours, jusqu'à rémission complète.
Après rémission complète, la dose sera réduite à 25 mg/m² en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Aucune information spécifique ne le matière. Après l'obtention d'une rémission complète, il convient d'instituer immédiatement une chimiothérapie de consolidation comportant anthracycline et cytosine arabinoside, par exemple sous forme de trois cures espacées de 5 à 7 semaines.
En cas de rémission obtenue sous ATTR seul, il n'est pas nécessaire de modifier les doses d'ATTR si ce dernier est utilisé en association avec une chimiothérapie.
L'effet des diurnes sur la biodisponibilité de l'acide tout-trans rétinoïque n'a pas été déterminé. Etant donné que la biodisponibilité des rétinoïdes, en tout par classe, augmente sensiblement en présence de nourriture, il est recommandé d'administrer l'acide tout-trans rétinoïque avec les repas ou peu de temps après.

6. CONTRE-INDICATIONS

Le Vésanoïd est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'acide tout-trans rétinoïque ou à tout autre composant du produit.
L'acide tout-trans rétinoïque est tératogène. Il est donc contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement (voir sous Grossesse, allaitement).
L'utilisation de l'acide tout-trans rétinoïque en association avec de la vitamine A est contre-indiquée (voir sous Interactions).

7. PRÉCAUTIONS

Au cours des études cliniques, une hyperleucocytose a fréquemment été observée (75 %), quelquefois en relation avec le syndrome des rétinoïdes (RAS). Le RAS a été signalé chez de nombreux patients (plus de 25 % dans certains essais cliniques) traités par l'acide tout-trans rétinoïque seul. Le RAS se caractérise par les troubles suivants: fièvre, dyspnée, détresse respiratoire, infiltrats pulmonaires, hypotension, épanchements pleuraux ou péricardiques, œdème, prise de poids, défaillance hépatique, rénale ou pluriorganique.
Le RAS peut être potentiellement associé à une hyperleucocytose et peut avoir une issue fatale.
Chez les patients présentant une hyperleucocytose sous anesthésique par l'acide tout-trans rétinoïque, le RAS peut être prévenu par la mise en route d'une chimiothérapie à l'acide tout-trans rétinoïque à plein dose (à base d'anthracycline), en fonction de la formule leucocytaire. Voici quelles sont actuellement les recommandations thérapeutiques:
traitement immédiat – par une association d'acide rétinoïque tout-trans et de chimiothérapie – de tout patient présentant un taux de globules blancs est > 5 x 10⁹/l lors du diagnostic ou à tout autre moment.
adjonction d'une chimiothérapie à pleine dose au traitement par l'ATTR chez tout patient présentant un taux de globules blancs passe de > 5 à 10⁹/l au jour 0 du traitement ou
> 6 x 10⁹/l à un moment quelconque entre le jour 1 et le jour 6 du traitement
ou
> 10 x 10⁹/l à un moment quelconque entre le jour 7 et le jour 10 du traitement
ou
> 15 x 10⁹/l à un moment quelconque entre le jour 11 et le jour 28 du traitement.
Surveillance: la décaméthasone (10 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours au maximum ou jusqu'à disparition des symptômes) et le patient présente des signes cliniques précoces du syndrome.
Un cas de RAS semble avoir été interrompu temporaire du traitement par l'acide tout-trans rétinoïque dont une rechute.
Il a été rapporté des cas de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) pouvant affecter n'importe quel système (quelquefois l'voir sous Effets indésirables). La prudence est donc de rigueur lors de l'administration de médicaments connus pour leur risque de thrombose (antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique, l'acide aminocaproïque ou l'aprotinine) (voir sous Interactions).
Il a été rapporté des cas d'hypercalcémie avec augmentations de la pression intracrânienne. Ce risque peut donc être majoré lors de traitement concomitant par des agents connus pour provoquer un tel effet, telles les tétracyclines (voir sous Interactions).
L'acide tout-trans rétinoïque ne doit être administré aux patients souffrant de LAP que sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des affections hématologiques/oncologiques.
Tout au long du traitement par la tretinoïne, les patients feront de fréquentes numérations sanguines, des tests de la coagulation et, si appropriées, par exemple en matière de précautions des infections et du traitement immédiat des infections. La formule sanguine, les paramètres de la coagulation, les valeurs de la fonction hépatique ainsi que les taux de triglycérides et de cholestérol doivent être contrôlés fréquemment.
Au cours du traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, les patients pour des compromise chez les patients traités par l'acide tout-trans rétinoïque, en particulier chez ceux présentant des vertiges ou des céphalées sévères. Les patients doivent être informés qu'ils doivent prévenir une méthode contraceptive inadaptée lors de traitement par l'acide tout-trans rétinoïque

8. GROSSESSE, ALLAITEMENT

Toutes les mesures énumérées ci-après doivent être prises face à la sévérité de la maladie et à l'urgence du traitement.

Grossesse: l'acide tout-trans rétinoïque est tératogène. Son utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse. Si une femme devient enceinte le devenir au cours du traitement ou dans le mois qui est son arrêt, à parmi que le bénéfice du traitement par l'acide tout-trans rétinoïque pour la mère soit supérieur au risque encouru par le fœtus. Le risque de malade et de l'aspirine thérapeutique. Pour chaque foetus, le risque de malformations est extrêmement élevé si une grossesse survient en cours d'un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, quelles qu'en soient la posologie et la durée. Ce qui pourquoi le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque ne doit être envisagé que si les conditions suivantes sont réunies:
La patiente a été informée par un médecin des risques qu'implique une grossesse en cas de traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, mais qui est le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque.
Elle est capable de se plier aux exigences impératives de la contraception et les comprend parfaitement (une méthode sûre est exigée pendant au moins un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant le mois suivant l'arrêt de ce dernier).
Le risque de grossesse durant des efficacies à 1 mois d'intervalle pendant la durée du traitement.
Si, en dépit de ces précautions, une grossesse devrait survenir pendant le traitement ou dans le mois qui suivra son interruption, le médecin devra informer la patiente du risque de tératogénicité chez le fœtus et lui conseillera une interruption de la grossesse.

Allaitement: en cas d'instauration d'un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, il faut arrêter l'allaitement.

9. EFFETS INDÉSIRABLES

Chez les patients traités par l'acide tout-trans rétinoïque aux doses quotidiennes recommandées, les effets indésirables les plus fréquents correspondent aux symptômes d'une hypervitaminose A, tels qu'ils chez des patients traités pour acné sévère.
Peau: sécheresse cutanée, érythème et exanthème, prurit, sudation accrue, lésions cutanées, œdème du visage, syndrome de Sweet ont été occasionnellement signalés.
Un érythème noueux a été rapporté dans de rares cas.
Muqueuses: chéilite, sécheresse de la bouche, du nez, conjonctivite et d'autres muqueuses, avec ou sans symptômes d'inflammation.
Tractus gastro-intestinal: douleurs gastriques, douleurs abdominales (quelquefoisment chez l'enfant), fièvre, frissons, vertiges, confusion mentale, anxiété, dépression, paresthésies, insomnie, sensation de malaise.
Appareil respiratoire: dyspnée, épanchement pleural.
Appareil musculosquelettique: douleurs osseuses, douleurs thoraciques.
Une oxytocie a été signalée chez des sujets patients.
Appareil digestif: nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, élongations de l'appétit, pancréatite.
Métabolisme: élévation des taux sériques de triglycérides, de cholestérol, de transaminases (ALAT, ASAT) et de créatinine. Une hypercalcémie a été signalée occasionnellement.
Appareil respiratoire: asthme, insuffisance respiratoire, épanchement pleural, syndrome asthmatiforme.
Appareil Cardio-vasculaire: arythmies, bouffées vasomotrices, œdème.
Quelques cas de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) touchant divers sites (vaisseau cérébrovasculaire, infarctus du myocarde, infarctus rénal) ont été signalés (voir sous Précautions).
Hématologie: une thrombocytose a été rapportée dans de rares cas. Une basophilie marquée avec ou sans hyperleucocytose symptomatique a été signalée. Des cas de coagulopathie (coagulation intravasculaire disséminée) ont été rapportés chez certains de LAP, associés à une différenciation basophile.
Autres: une vasculaire avec atteinte cutanée prédominante a été signalée dans de rares cas.
Ces effets indésirables ne semblent pas représenter un danger permanent et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. La décision d'interrompre ou non doit être fondée sur l'évaluation du bénéfice du traitement par rapport à la sévérité des effets indésirables.
Syndrome de différenciation chez les patients souffrant de LAP: Les signes, symptômes et manifestations de ce syndrome d'issue potentiellement fatale, de même que sa prévention et son traitement, ont été décrits précédemment (voir sous Précautions).
Tératogénicité (voir sous Grossesse, Allaitement)
Les informations relatives à la tolérance de la tretinoïne chez l'enfant sont limitées. Certains rapports ont fait état d'une toxicité accrue chez des enfants traités par la tretinoïne, en particulier d'une fréquence accrue d'hypertension intracrânienne.

10. INTERACTIONS

L'acide tout-trans rétinoïque étant métabolisé dans le foie par le système enzymatique P450, ses paramètres pharmacocinétiques pourraient être modifiés chez les patients traités simultanément par des médicaments induisant ou inhibant ce système enzymatique. Les médicaments induisant potentiellement les enzymes hépatiques du système P450 sont notamment la rifampicine, les glucocorticoïdes, la phénobarbital et le pentobarbital. Les médicaments susceptibles d'inhiber les enzymes du système P450 sont notamment la kétoconazole, la cimétidine, l'érythromycine, le vérapamil, le diltiazem et la cyclosporine. Aucune donnée n'indique que l'administration concomitante de ces substances accroît ou réduit l'efficacité ou la toxicité de l'acide tout-trans rétinoïque. Il a existé cependant des cas de symptômes d'hypervitaminose A aggravés à la suite de l'association entre l'acide tout-trans rétinoïque et la dexaméthasone ou la cytosine arabinoside.
Antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique, l'acide aminocaproïque et l'aprotinine: des complications thrombotiques graves ont été signalés chez des patients traités simultanément par l'acide tout-trans rétinoïque et des antifibrinolytiques. La prudence est donc de rigueur lorsque l'acide tout-trans rétinoïque est administré en même temps que de tels agents (voir sous Précautions).
Médicaments connus pour provoquer une hypertension intracrânienne, telles les tétracyclines: l'acide tout-trans rétinoïque provoque également une hypertension intracrânienne, ce risque peut être majoré en cas d'administration concomitante de tels agents connus pour provoquer le même effet (voir sous Précautions).
Associations médicamenteuses contre-indiquées (voir sous Contre-indications)
Vitamine A: comme les autres rétinoïdes, l'acide tout-trans rétinoïque ne doit pas être administré en association avec la vitamine A, sur les symptômes d'une hypervitaminose A pourraient s'aggraver.

11. SURDOSAGE

En cas de surdosage par l'acide tout-trans rétinoïque, des signes réversibles d'hypervitaminose A (céphalées, nausées, vomissements, symptômes cutaneomuqueuses) pourront apparaître. La dose recommandée dans la brochure égale provoquelocutrice correspond à un quart de la dose maximale tolérée chez les patients présentant une tumeur solide et est bien tolérée chez les enfants atteints de LAP.
En cas de surdosage, il n'existe pas de traitement spécifique, cependant, il est important que le patient soit traité dans un service spécial d'hématologie.

12. STOCKAGE

Flacons: garder les flacons bien fermés; conserver les capsules à l'abri de la lumière. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée par EXP sur l'emballage extérieur.

13. PRÉSENTATION

Capsules à 10 mg 100

Mise à jour de l'information: octobre 2019

Fabriqué pour CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald
Allemagne
par Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Allemagne

ESTE ES UN MEDICAMENTO

- El medicamento es un producto que afecta su salud y su consumo contrario a las instrucciones es peligroso para usted.
- Siga estrictamente la prescripción del médico, el método de uso y las instrucciones del farmacéutico que vendio el medicamento.
- El médico y el farmacéutico son expertos en medicamentos, uso y beneficios.
- No debe interrumpir el período de tratamiento prescrito usted solo.
- No debe repetir la misma receta sin consultar a su médico.
- Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Consejo de Ministros Ambos de Salud,
Unión de farmacéuticos Ambos

Vesanoid®

Tretinoin

Category
Differentiation inducing agent

1. COMPOSITION

Active ingredient: all-trans retinoic acid (Tretinoin).
Each capsule contains: 10 mg
Excipients: Contents of the capsule: corn starch, hydrogenated soybean oil, partially hydrogenated soybean oil, soybean oil. Capsule shell: gelatin, glycerol, fatrest (sorbitol, mannitol, starch), titanium dioxide, iron oxide yellow, iron oxide red.

2. PROPERTIES AND EFFECTS

All-trans retinoic acid is a natural metabolite of retinol and belongs to the class of retinoids, comprising natural and synthetic analogs. In vitro studies with all-trans retinoic acid have demonstrated induction of differentiation and inhibition of cell proliferation in transformed hematopoietic cell lines, including human myeloid leukemia cell lines. The mechanism of action in humans of all-trans retinoic acid is not known, may be due to an alteration in binding of all-trans retinoic acid to a nuclear retinoic acid receptor (RAR) given that the appropriate of retinoic acid is altered by fusion with a protein called PML.

3. PHARMACOKINETICS

All-trans retinoic acid is an endogenous metabolite of vitamin A and is normally present in plasma. Oral doses of all-trans retinoic acid are well absorbed and maximum plasma concentrations in normal volunteers are reached approximately 4 hours after administration. Food increases the variation in absorption of all-trans retinoic acid. In plasma, all-trans retinoic acid is extensively bound to plasma proteins. Following peak levels, plasma concentrations fall in a biphasic manner with a mean half-life of 0.7 hours. Plasma concentrations return to endogenous levels following a single 40 mg dose after 7 to 12 hours. No accumulation is seen after multiple doses and all-trans retinoic acid is not retained in body tissues.
Major excretion products: Metabolites formed by oxidation and glucuronidation is a major route (60 %) of elimination. All-trans retinoic acid is isomerized to 13-cis retinoic acid and oxidized to 4-oxo-metabolites. These metabolites circulate at levels 10 to than all-trans retinoic acid and may show some accumulation.
During continuous dosing a marked decrease in plasma concentration can occur, possibly due to cytochrome P-450 enzyme induction which increases clearance and decreases bioavailability after oral doses.
Pharmacokinetic data: are no data in terms of interactions between ATRA and dexamethasone.

Pharmacokinetics in Special Situations
The requirement for dosage adjustment in patients with kidney or liver dysfunction has not been investigated. As a precautionary measure, the dose will be decreased to 25 mg/m² (See Dosage and administration).

4. INDICATIONS AND USAGE

Vesanoid is indicated for induction of remission in acute promyelocytic leukemia (APL; FAB classification AML-M3). Previously untreated patients as well as patients who relapse after standard chemotherapy have been successfully treated with Vesanoid. Also, a small number of patients who are refractory to any chemotherapy may be treated with all-trans retinoic acid. The association of chemotherapy to all-trans retinoic acid is indicated in patients with APL to prevent the risk of relapse compared to chemotherapy alone. Maintenance therapy is still under investigation, however a loss of responsiveness to all-trans retinoic acid has been reported among patients maintained on all-trans retinoic acid alone.

5. DOSAGE AND ADMINISTRATION

A total daily dose of 45 mg/m² body surface divided in two equal doses is recommended for induction of remission in APL patients (up to approximately 5 capsules per adult dose). It is recommended that pediatric patients be treated with 45 mg/m² unless severe toxicity becomes apparent. Dose reduction should be particularly considered for children with intractable headache.
Treatment should be continued for 30 to 90 days until complete remission has been achieved.
Due to the lack of extensive information in case of renal and/or hepatic insufficiency, the dose will be decreased to 25 mg/m² as a precautionary measure.
After completion of remission, a consolidation chemotherapy including anthracycline and cytosine arabinoside should be initiated immediately; for example, three courses at 5 to 7 day intervals.
The use of Vesanoid in combination with ATRA and it is not necessary to modify doses of ATRA if ATRA is used with chemotherapy.
The effect of food on the bioavailability of all-trans retinoic acid has not been investigated. As all-trans retinoic acid is known to be well absorbed when known to increase in the presence of food, it is recommended that all-trans retinoic acid be administered with a meal or shortly thereafter.

6. CONTRAINDICATIONS

Vesanoid is contraindicated for use in patients with known hypersensitivity to all-trans retinoic acid or any of its components.
All-trans retinoic acid is teratogenic. It is therefore contraindicated in pregnancy and nursing mothers (see Pregnancy, nursing mothers).
The use of all-trans retinoic acid in combination with vitamin A is contraindicated (see Interactions).

7. PRECAUTIONS

During clinical trials hyperleukocytosis has been frequently observed (19 %), sometimes associated with the "Retinoic Acid Syndrome" (RAS). RAS has been reported in many APL patients (up to 27 % in some clinical trials) treated with all-trans retinoic acid.
RAS is characterized by fever, dyspnea, acute respiratory distress, pulmonary infiltrates, pleural effusion, pericardial effusion, edema, weight gain, hepatic, renal and multi-organ failure.
RAS is frequently associated with hyperleukocytosis and may be fatal. Hyperleukocytosis and RAS have been observed in patients with APL treated with all-trans retinoic acid alone; the RAS can be prevented by addition of full-dose anthracycline-based chemotherapy to the all-transretinoic acid regimen based on the white blood cell (WBC) count. The current therapeutic treatment recommendations are the following:
Hydroxyurea should be administered at a dose of 500 mg/day if
- 5 x 10⁹/l at diagnosis or at any time with a combination of all-trans retinoic acid and chemotherapy.
Hydroxyurea should be added therapy to ATRA therapy in patients with a WBC of > 5 x 10⁹/l at day 8 of the treatment with ATRA and if WBC counts become
- 5 x 10⁹/l at any time from day 1 to day 4 of treatment
and/or
- 10 x 10⁹/l at any time from day 5 to day 10 of treatment

Hydroxyurea should be stopped when WBC < 10 x 10⁹/l is reached.
Treatment with dexamethasone (10 mg every 12 hours for up to maximum 3 days or until resolution of the symptoms), if the patient presents early signs of RAS (see Pregnancy).
In cases of incidences and severe RAS, temporary interruption of all-trans retinoic acid therapy should be considered.
There is a risk of thrombosis (both venous and arterial) which may involve any organ system, during the first month of treatment (see Contraindications). This risk is increased by the use of all-trans retinoic acid in nursing patients with the combination of Vesanoid and anti-fibrinolytic agents, such as tranexamic acid, aminocaproic acid or aprotinin (see Interactions).
All-trans retinoic acid may cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri. The concomitant use of other agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri such as tetracyclines might increase the risk of this condition (see Interactions).
All-trans retinoic acid should be administered only to patients with APL under the strict supervision of a physician who is experienced in the treatment of hematological oncological diseases.
Coagulation parameters, as well as signs of all-trans protelytocytic leukemia for example prophylactic for bleeding and prompt therapy for infection, should be maintained during therapy with tretinoin. The patient's hematologic profile, coagulation profile, liver function test results, and triglyceride and cholesterol levels should be monitored periodically.
The ability to drive or operate machinery might be impaired in patients treated with all-trans retinoic acid, particularly if they are experiencing visual disturbances or dizziness.
Metrorrhoid progesterone preparations ("minipill") may be an inadequate method of contraception during treatment with all-trans retinoic acid.

8. PREGNANCY, NURSING MOTHERS

All the measures listed below should be considered in relationship to the severity of the disease and the urgency of the treatment.

Pregnancy: All-trans retinoic acid is teratogenic. Its use is contraindicated in pregnant women. Women who may become pregnant during or within one month of the cessation of treatment, unless the benefit of all-trans retinoic acid treatment outweighs the risk to the unborn child, should not take all-trans retinoic acid because of the urgency of treatment. There is an extremely high risk for utero-exposed fetus that a deformed infant will result if pregnancy occurs while taking all-trans retinoic acid, irrespective of the dose or duration of the treatment. Therapy with all-trans tretanoic acid should only be initiated within 2 weeks of a child-bearing age if each of the following conditions is met:
She is informed by her physician of the hazards of becoming pregnant during and one month after treatment with all-trans retinoic acid.
She is willing to comply with the mandatory contraception measures. It is absolutely essential that every woman of child-bearing potential who is to undergo treatment with all-trans retinoic acid uses effective contraception for one month after discontinuation of treatment with all-trans retinoic acid.
Pregnancy tests must be performed at monthly intervals during therapy.
In spite of these precautions, should pregnancy occur during treatment with all-trans retinoic acid or up to one month after its discontinuation, there is a high risk of severe malformation of the fetus, particularly when all-trans retinoic acid was given during the first trimester of pregnancy.

Lactation: Nursing must be discontinued if therapy with all-trans retinoic acid is initiated.

9. UNDESIRABLE EFFECTS

In patients treated with the recommended daily doses of all-trans retinoic acid the most frequent undesirable effects consist with the signs and symptoms of the Retinoic Acid Syndrome, which all-trans retinoic acid shares with other retinoids:
Skin: dryness, erythema and rash, pruritus, sweating, hair loss, genital ulceration and Sweet's syndrome have been reported uncommonly.
Erythema nodosum has been reported rarely.
Mucous membranes: dryness of the mouth, nose, conjunctiva and other mucous membranes, without or with inflammatory symptoms.
Central nervous system: headache, intracranial hypertension/pseudotumor cerebri (see Precautions), chills, asthenia, fever, shivering, dizziness, confusion, anxiety, depression, paresthesias, insomnia, malaise.
Sensory organs: vision and hearing disorders.
Musculo-skeletal system: bone pain, chest pain. Myositis has been reported rarely.
Gastrointestinal tract: nausea, vomiting, abdominal pain, constipation, diarrhea, dismembered appetite, pancreatitis.
Liver: hepatitis, cholestasis, hepatic failure, elevation in serum triglycerides, cholesterol, transaminases (ALAT, ASAT), creatinine. Occasional cases of hypercalcemia have been reported.
Respiratory system: dyspnea, respiratory insufficiency, pleural effusion, asthma-like syndrome.
Cardiovascular system: arrhythmias, flushing, edema. Cases of thrombosis (both venous and arterial) involving various sites (e.g. cerebrovascular accident, myocardial infarction, renal infarct) have been reported rarely (see Precautions).
Hematology: Thrombocytosis has been reported rarely. Marked basophilia with or without symptomatic hyperhistaminemia has been reported rarely mainly in patients with the rare APL variant associated with basophilic differentiation.
Kidney: Mesangial proliferation, predominantly involving the skin, has been reported rarely.
The decision to interrupt or continue therapy should be based on an evaluation of the benefit of the treatment versus the severity of the side effects.
Retinoic acid syndrome in APL patients: The signs, symptoms and manifestations of this potentially fatal syndrome, as well as its prevention and therapy have been described above (see Precautions).
Effects on ability to drive and use machines:
There is limited safety information on the use of tretinoin in children. There have been some reports of increased toxicity in children treated with tretinoin, particularly increased pseudotumor cerebri.

10. INTERACTIONS

As all-trans retinoid acid is metabolized by the hepatic P450 system, there is the potential for alteration of pharmacokinetics parameters in patients concomitantly treated with agents which affect the hepatic cytochrome P450 of this system. Medications that generally induce hepatic P450 enzymes include rifampicin, glucocorticoids, phenobarbital and pentobarbital. Medications that generally inhibit hepatic P450 enzymes include ketoconazole, cimetidine, erythromycin, verapamil, diltiazem and chloramphenicol. Clinical studies are needed to determine if any of these medications increases or decreases either efficacy or toxicity of all-trans retinoic acid. There are no data on a possible pharmacodynamic interaction between all-trans retinoic acid and these agents.
Antifibrinolytic agents such as tranexamic acid, aminocaproic acid and aprotinin: Cases of fatal thrombotic complications have been reported rarely in patients concomitantly treated with all-trans retinoic acid and anti-fibrinolytic agents. Therefore, caution should be exercised when administering all-trans retinoic acid concomitantly with these agents (see Precautions).
Agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri: The concomitant use of other agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri. Concomitant administration of all-trans retinoic acid and agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri as well might increase the risk of this condition (see Precautions).
Contraindicated drug associations (see Contraindications)
Vitamin A: As the other retinoids, all-trans retinoic acid must not be administered in combination with vitamin A because symptoms of hypervitaminosis A could be aggravated.

11. OVERDOSAGE

In case of overdose with all-trans retinoic acid, reversible signs of hypervitaminosis A (headache, nausea, vomiting, mucocutaneous manifestations, bone pain, hepatic disorders, etc.) and pseudotumor cerebria is one quarter of the maximum tolerated dose in solid tumor patients and below the maximum tolerated dose in children.
There is no specific treatment in the case of an overdose, however, it is important that the patient be treated in a special hematological unit.

12. STORAGE

Bottles: Keep the bottle tightly closed; protect capsules from light; do not freeze above 30 °C.
This medicine should not be used after the expiration date (EXP) shown on the outer pack.

13. PACKS

Capsules 10 mg — 100

Current at October 2019

Made for CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald, Germany
by Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Germany

THIS IS A MEDICAMENT
- Medicament is a product which affects your health and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicines, their benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
- Keep all medicaments out of reach of children.

Council of Arab Health Ministers,
Union of Arab Pharmacists

Vesanoid®

Tretinoína

Categoría
Inductor de la diferenciación

1. COMPOSICIÓN

Principio activo: ácido trans-retinoico (tretinoína).
Cada cápsula contiene: 10 mg
Excipientes: Contenido de la cápsula: aceite de soja hidrogenado, aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite de soja. Cubierta de la cápsula: gelatina, glicerol, Keiron (sorbitol, manitol, almidón), dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

2. PROPIEDADES Y EFECTOS

El ácido holo-trans-retinoico es un metabolito natural del retinol y pertenece al grupo de los retinoides, que incluye análogos naturales y sintéticos. Los estudios in vitro con ácido trans-retinoico 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. 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 ella del ácido retinoico se altera al fusionarse con una proteína llamada PML.

3. FARMACOCINÉTICA

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 y las concentraciones máximas en plasma en voluntarios normales se alcanzan después de 3 horas. La absorción del ácido holo-trans-retinoico está sujeta a una gran variación. En el plasma, el ácido holo-trans-retinoico se une en gran medida 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 observa acumulación después de la administración de dosis múltiples, y los tejidos corporales tampoco retienen el ácido holo-trans-retinoico.
Principales productos de excreción: La formación 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 de la enzima 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 dexametasona.

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, la dosis se reducirá a 25 mg/m² de sup.e fice corporal/día (véase el subapartado Posología).

4. INDICACIONES Y POSIBILIDADES DE EMPLEO

Vesanoid debe emplearse para inducir la remisión en la leucemia promielocítica aguda (LPA; clasificación FAB AML-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 un tratamiento estándar con quimioterapia (véase la sección «Contraindicaciones»). 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 con ácido holo-trans-retinoico en monoterapia provoca pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo-trans-retinoico solo.

5. POSOLOGÍA

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los adultos, equivale a aproximadamente 5 cápsulas por dosis. La misma dosis se recomienda en los pacientes pediátricos, a menos que aparezca toxicidad grave. La conveniencia de reducir la dosis debería 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.
Debido a la falta de información, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² en estos pacientes.
Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y citidinacida 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 añadirle junto con quimioterapia.
El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico no ha sido investigado. Dado que se sabe que la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

6. CONTRAINDICACIONES

Vesanoid está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido holo-trans-retinoico 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).

7. PRECAUCIONES

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al "síndrome del ácido retinoico" (Este síndrome ha sido descrito en muchos pacientes con LPA (hasta en un 27 % en algunos ensayos) tratados con ácido holo-trans-retinoico, se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipoclorosis, derrame pericárdico, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, 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 presentan hiperleucocitosis, la prevención del "síndrome del ácido retinoico" se consigue añadiendo quimioterapia a base de antraciclina a dosis plenas al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico según el recuento de leucocitos. La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:
Se administrará hidroxiurea (500 mg/día) en caso de hiperleucocitosis y quimioterapia en los pacientes con recuento de leucocitos > 5 x 10⁹/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 x 10⁹/l el día 8 de tratamiento con ácido holo-trans-retinoico y si el recuento de leucocitos es:
> 6 x 10⁹/l en cualquier momento entre los días 1 y 4 de tratamiento
y/o > 10 x 10⁹/l entre los días 5 y 10 de tratamiento
y/o > 15 x 10⁹/l entre los días 11 y 20 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.
En caso de incidencias y síndrome graves, interrupción temporal (ventana y arterial), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (v. Efectos secundarios).
El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos asociados de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de padecer este trastorno (v. Interacciones).
El ADTR solo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico especialista con experiencia en tratamiento de enfermedades hematológicas o oncológicas.
Durante el tratamiento con tretinoína deben mantenerse los medidas profilácticas para la hemorragia y tratamiento inmediato para la infección, así como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.
La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.
Los gestágenos en dosis bajas (preparados "solo progestágeno") pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

8. 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 podrían quedarse embarazadas durante el tratamiento o en el mes siguiente de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere el riesgo de malformaciones fetales debido a la urgencia del tratamiento. Las pacientes deben evitar quedarse embarazadas. 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 «fértil» se iniciará un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen los 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 los medidas anticonceptivos obligatorios. 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.
En 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 ADTR se administró durante el primer trimestre de la gestación.

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

9. EFECTOS SECUNDARIOS

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 del ácido retinoico, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides:
Efectos dermatológicos: sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia, úlceras genitales y el syndrome de Sweet no han notificado raramente.
Efectos sobre las mucosas: sequedad y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.
Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, seudotumor cerebral (véase «Precauciones»), fiebre, escalofríos, temblor, astenia, sudación, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.
Efectos neurosensoriales: 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 ocasionalmente casos de hipercalcemia.
Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.
Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, soplos, edema. También se han registrado rara vez (v. Precauciones) casos de trombosis (venosas y arteriales) que afectan a diversos órganos (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 debe basarse en 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.

10. INTERACCIONES

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 enzimático puedan sufrir alteraciones farmacocinéticas. 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 encontramos el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y el cloranfenicol. Se necesitan estudios clínicos para determinar si alguno 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 farmacodinámica entre el ácido holo-trans-retinoico y la dexametasona o el antifibrinolítico 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, se recomienda precaución cuando se utilice ácido holo-trans-retinoico y estos compuestos exige precaución (v. Precauciones).
Asociaciones de fármacos contraindicadas (v. Contraindicaciones)
Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral), como las tetraciclinas.
El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans-retinoico y otros compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (v. Precauciones).
Vitamina A: Como ocurre con otros retinoides, el ácido holo-trans-retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

11. 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 en caso de sobredosis de ácido holo-trans-retinoico, aunque es importante atender al paciente en un servicio de hematología.

12. OBSERVACIONES

Almacenamiento:
Frascos: deben mantenerse bien cerrados; protéjanse las cápsulas de la luz; no conservar a una temperatura superior a 30 °C.
Este medicamento no debe utilizarse tras la fecha de caducidad señalada con EXP en el envase exterior.

13. PRESENTACIÓN

Cápsulas de 10 mg — 100

Información de octubre de 2019

Fabricado para CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald, Alemania
por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Alemania

ESTE ES UN MEDICAMENTO
- El medicamento es un producto que afecta su salud y su consumo contrario a las instrucciones es peligroso para usted.
- Cumpla estrictamente la prescripción del médico, el método de uso y las instrucciones del farmacéutico que vendió el medicamento.
- El médico y el farmacéutico son expertos en medicamentos, sus beneficios y riesgos.
- No debe interrumpir el período de tratamiento prescrito usted solo.
- No debe repetir la misma receta sin consultar a su médico.
- Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Consejo de Ministros Árabes de Salud,
Unión de farmacéuticos Árabes