

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vesanoid 10 mg cápsulas moles

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa:

1 cápsula mole contém 10 mg de tretinoína (ácido all-trans retinóico, ATRA).

Excipientes com efeito conhecido:

1 cápsula mole contém 107,92 mg de óleo de soja.

1 cápsula mole contém 1,93 - 2,94 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsulas ovais, bicolores laranja amarelado / castanho avermelhado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Vesanoid (tretinoína) está indicado em combinação com trióxido de arsénio ou quimioterapia para o tratamento de doentes com leucemia promielocítica aguda (LPA) recém-diagnosticada, recorrente ou refractária à quimioterapia (ver secções 4.2 e 5.1).

Regimes de tratamento

A combinação da tretinoína com a quimioterapia ou trióxido de arsénio é conhecida por ser eficaz e por induzir taxas muito elevadas de remissão hematológica em doentes com confirmação genética de LPA, ou seja, os doentes cujos blastos abrigam t(15;17) por cariotipagem or FISH ou, a fusão PML-RARa, detetado por PCR. Assim, a confirmação genética do diagnóstico é obrigatória. O tratamento combinado com trióxido de arsénio mostrou ser uma opção de tratamento eficaz em doentes recém-diagnosticados com LPA de baixo a médio risco. No entanto, porque a LPA é caracterizada por alto risco de morte hemorrágica precoce, as recomendações atuais ditam que o tratamento precoce com tretinoína seja iniciado o mais cedo possível após somente suspeita morfológica.

Para a seleção da estratégia de tratamento, o risco de recidiva - indicado pela contagem de leucócitos pré-terapêutica (CBS) e contagem de plaquetas (escala de Sanz) com alto risco (CBS > 10x10<sup>9</sup>/L), risco intermédio (CBS ≤ 10x10<sup>9</sup>/L), contagem plaquetária ≤ 40x10<sup>9</sup>/L, e baixo risco (CBS ≤ 10x10<sup>9</sup>/L, contagem de plaquetas > 40x10<sup>9</sup>/L) - devem ser tidos em consideração.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Em todas as fases do tratamento de doentes adultos e idosos com LPA, recomenda-se uma dose diária total de 45 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, dividida em duas doses iguais, administrada por via oral. Isto equivale a, aproximadamente, 8 cápsulas por doente, por dia (uma cápsula contém 10 mg de tretinoína).

#### População pediátrica

A informação de segurança e eficácia, sobre o uso de tretinoína em crianças é limitada. Nas crianças aplica-se o mesmo regime de tratamento que nos adultos.

A dose pediátrica ótima de tretinoína ainda não foi estabelecida. Numa tentativa de reduzir a toxicidade relacionada com a tretinoína, a dose diária administrada a crianças pode ser reduzida para 25 mg/m<sup>2</sup>. A redução da dose deve ser particularmente considerada em crianças com sintomas de toxicidade, como dor de cabeça intratável.

#### Doentes de alto risco

Para os doentes com alto risco de recidiva da doença de acordo com a escala de Sanz (ver secção 4.1), uma opção de tratamento é a combinação tripla de tretinoína, trióxido de arsénio e quimioterapia (antraciclinas) para indução, seguida de consolidação com tretinoína e trióxido de arsénio.

#### Doentes com hiperleucocitose

Os doentes com hiperleucocitose (ver secção 4.4) podem receber quimioterapia adicional no início do tratamento de indução.

#### Doentes com insuficiência hepática e/ou renal

Uma vez que existe pouca informação relativamente aos doentes com insuficiência hepática e/ou renal, recomenda-se, como medida de precaução, a redução da dose para 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### Atraso da dose, modificação e reiniciação

Em casos graves de síndrome de diferenciação (SD, ver secção 4.4.), deve ser considerada a interrupção temporária da terapêutica com tretinoína. O tratamento com tretinoína pode necessitar de ser retirado durante o período sintomático agudo inicial, mas pode ser retomado quando os sintomas se resolverem.

Se houver hipertensão intracraniana / pseudotumor cerebri (ver secção 4.4.), recomenda-se uma redução da dose de tretinoína.

#### Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras juntamente com água. As cápsulas não devem ser mastigadas. Recomenda-se a ingestão das cápsulas às refeições ou imediatamente após as refeições

A terapia de indução deve ser mantida até conseguir-se a remissão completa ou durante um período máximo de 90 dias.

Após a conclusão da fase de indução, deve ser iniciado a terapia de consolidação com a combinação de tretinoína/trióxido de arsénio ou com tretinoína/regime de quimioterapia à base de antraciclínicas. Tal como para a terapia de indução, recomenda-se a mesma dose de tretinoína de 45 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal dividida em duas doses iguais, para administração oral durante a fase de consolidação. Devem ser realizados vários ciclos de terapia de consolidação com tretinoína. As diretrizes atuais recomendam a inclusão de intervalos de descanso da tretinoína após a fase de remissão e durante os ciclos de consolidação.

Se for realizada a fase de manutenção do tratamento, a tretinoína deve ser utilizada na mesma dose que nas fases de indução/consolidação do tratamento. Tal como para a fase de consolidação, no caso da fase de manutenção do tratamento com tretinoína, esta também deve incluir intervalos de descanso ("tratamento pulsado").

Uma vez que a prática clínica pode variar na UE ou nos diferentes centros nacionais, devem ser consideradas as práticas locais/orientações/protocolos nacionais.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à tretinoína, retinóides, soja, amendoim ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A tretinoína é teratogénica. É contra-indicada na amamentação (ver secção 4.6). Combinações com Vitamina A, tetraciclínicas, retinoides (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A tretinoína só deverá ser administrada a doentes com leucemia promielocítica aguda sob rigorosa vigilância de um médico experiente no tratamento de doenças hemato-oncológicas.

O tratamento de suporte adequado aos doentes com leucemia promielocítica aguda, como por exemplo a profilaxia da hemorragia e o tratamento imediato da infeção, deve ser mantido durante o tratamento com tretinoína. O perfil hematológico, os parâmetros de coagulação e da função hepática e os níveis de triglicéridos e de colesterol dos doentes devem ser monitorizados frequentemente.

As medidas de suporte para neutralizar a coagulopatia associada à LPA incluem a administração de plasma fresco congelado ou de fibrinogénio e transfusão de plaquetas para manter uma contagem de plaquetas > 30 - 50x10<sup>9</sup>/L e o nível de fibrinogénio > 100 - 150 mg/dL. Estes valores devem ser monitorizados diariamente e os cuidados de suporte devem ser mantidos durante toda a fase de indução até o desaparecimento dos sinais clínicos e laboratoriais de coagulopatia.

## Síndrome de diferenciação/Síndrome de Ácido Retinóico

No decorrer dos ensaios clínicos foi frequentemente observada hiperleucocitose, por vezes associada ao “Síndrome de Ácido Retinoico” (SAR). O SAR tem sido notificado em muitos doentes com leucemia promielocítica aguda tratados com tretinoína (cerca de 26% nalguns ensaios) ou em associação com o trióxido de arsénio. O SAR é atualmente melhor definido como síndrome de diferenciação (SD).

O SD caracteriza-se por febre, dispneia, dificuldades respiratórias agudas, infiltrados pulmonares, hipotensão, derrame pleural e pericárdico, edema periférico, aumento de peso, podendo progredir para falência pulmonar, hepática, renal ou falência multiorgânica. O SD na sua manifestação máxima é uma condição clínica que acarreta risco de vida. É portanto, de suma importância, o reconhecimento e tratamento precoce do SD. A síndrome do ácido retinóico é frequentemente associada à hiperleucocitose (ver "Hiperleucocitose").

Um índice de massa corporal (IMC) aumentado foi identificado como fator preditor para SD. Portanto, doentes com aumento do IMC devem ser monitorizados de perto durante o tratamento, especialmente em termos de funções respiratórias, diurese e níveis de creatinina.

Nos doentes que apresentarem sinais precoces deste síndrome, recomenda-se o tratamento com dexametasona (10 mg por via intravenosa, de 12 em 12 horas, durante um período mínimo de 3 dias, ou até desaparecimento completo dos sintomas).

Na presença de SD de natureza grave, deve considerar-se a interrupção temporária do tratamento com tretinoína.

## Hiperleucocitose

Os doentes que apresentarem hiperleucocitose devem ser tratados com quimioterapia à base de antraciclinas na dose máxima. Recomenda-se o tratamento imediato de doentes com contagem de células brancas do sangue (CBS)  $\geq 5 \times 10^9/L$  na altura do diagnóstico ou em qualquer momento durante o tratamento.

Em termos de terapêutica combinada de tretinoína com trióxido de arsénio, o uso de hidroxiureia deve ser considerado para o tratamento de leucocitose para manter CBS  $<10.000/\mu L$ .

## Pseudotumor cerebri

A tretinoína pode causar hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebri. Pseudotumor cerebri é uma hipertensão intracraniana benigna com edema cerebral e ausência de tumor, clinicamente caracterizada por cefaleia, papiledema, diplopia e possivelmente alteração do estado de consciência.

O uso concomitante de outros agentes conhecidos por causar hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebri pode aumentar o risco desta condição (ver secção 4.5).

Se ocorrer hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebri, recomenda-se a redução da dose de tretinoína, além da administração de diuréticos (acetazolamida), corticosteróides e/ou analgésicos.

#### População pediátrica

O pseudotumor cerebri (ver secção 4.8) tem uma incidência mais elevada em doentes pediátricos do que em adultos. Os dados dos ensaios clínicos mostram uma diminuição da incidência de pseudotumor cerebri com o uso de uma dose mais baixa de tretinoína, sem comprometer os resultados. Por conseguinte, deve ser considerada uma redução da dose para 25 mg/m<sup>2</sup> em crianças com sintomas de toxicidade, tais como dor de cabeça intratável (ver secção 4.2).

#### Prolongamento do intervalo QTc

Em relação à terapêutica combinada da tretinoína e do trióxido de arsénio, foram observados prolongamentos do intervalo QTc. Isto pode levar a arritmias torsade de pointes com risco de vida. Para a gestão do prolongamento do intervalo QTc é recomendada uma monitorização por ECG antes e durante o tratamento, especialmente para doentes com fatores de risco existentes.

#### Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é aumentada com a terapêutica combinada de tretinoína e trióxido de arsénio. A toxicidade hepática ocorreu predominantemente durante a primeira fase do tratamento (fase de indução) e é principalmente caracterizada por aumento das transaminases. O dano hepático observado é reversível com a suspensão de trióxido de arsénio e/ou tretinoína.

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificados casos de depressão, agravamento da depressão, ansiedade e alterações do humor em doentes tratados com retinoides sistémicos, incluindo tretinoína. Deve ser tomado cuidado especial em doentes com história de depressão. Os doentes devem ser monitorizados para os sinais de depressão e referenciados para tratamento adequado, se necessário. A consciencialização da família ou amigos poderá ser útil para detetar a deterioração da saúde mental.

#### Outros

Casos de síndrome de Sweet ou dermatite neutrofílica febril aguda responderam, de forma marcada, ao tratamento com corticosteroides.

Durante o primeiro mês de tratamento, existe risco de ocorrência de trombose (venosa e arterial) que pode afetar qualquer sistema de órgãos (ver secção 4.8). Por conseguinte, o tratamento de doentes com a associação de Vesanoid e fármacos antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, ácido aminocapróico ou a aprotinina, deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.5).

Uma vez que durante o tratamento pode ocorrer hipercalcemia, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorizados.

Aconselhamento para mulheres em idade fértil (ver secção 4.6)

A tretinoína é um retinoide e foram observados efeitos teratogénicos em seres humanos com fármacos retinoides. Consequentemente, o tratamento com tretinoína só deve ser iniciado numa doente do sexo feminino em idade fértil, se esta for informada dos riscos relativos a uma gravidez durante um tratamento com tretinoína. A doente deve usar um método contraceptivo confiável e devem ser realizados testes de gravidez antes do tratamento e em intervalos mensais durante o mesmo.

Durante o tratamento com tretinoína, as preparações de progestagénios micro-doseadas (“minipílula”) são inadequadas como método de contraceção (ver secção 4.6).

Este medicamento contém 1.93 – 2.94 mg de sorbitol em cada cápsula mole.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula mole, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Combinações contraindicadas (ver também secção 4.3)

+ Outros retinoides: risco de sintomas sugestivos de hipervitaminose A.

+ Vitamina A: risco de sintomas sugestivos de hipervitaminose A para doses diárias superiores a 10.000 UI.

+ Tetraciclina: risco de hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebri).

Não está inteiramente esclarecido o efeito dos alimentos na biodisponibilidade da tretinoína. No entanto, uma vez que a biodisponibilidade dos retinóides, como grupo, aumenta em presença de alimentos, recomenda-se que a tretinoína seja administrada às refeições ou imediatamente após as refeições.

Uma vez que a tretinoína é metabolizada pelo sistema P450 hepático, existe a possibilidade de alteração dos parâmetros farmacocinéticos nos doentes a receber concomitantemente medicamentos indutores ou inibidores deste sistema. Medicamentos que habitualmente induzem as enzimas P450 hepáticas incluem rifampicina, glucocorticoides, fenobarbital e pentobarbital. Medicamentos que habitualmente inibem as enzimas P450 hepáticas incluem cetoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamil, diltiazem e ciclosporina.

Foi notificada toxicidade aumentada da tretinoína (ex. pseudotumor cerebri, hipercalcemia) com a administração de antifúngicos azólicos (ex. fluconazol, voriconazol, posaconazol). Isto parece resultar de uma interação farmacocinética envolvendo principalmente o CYP3A4. A combinação com outros inibidores potentes do CYP3A4 (inibidores da protease ou macrólidos, como a claritromicina), pode também desencadear a toxicidade da tretinoína. Deve ser considerada uma diminuição da dose de tretinoína, se necessário.

Raramente, foram notificados casos de complicações trombóticas fatais em doentes tratados concomitantemente com tretinoína e fármacos antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, ácido

aminocapróico e a aprotinina (ver secção 4.4). Por conseguinte, a administração concomitantemente da tretinoína com estes fármacos deve ser efetuada com precaução.

Não existem dados sobre a possível interação farmacocinética entre a tretinoína e a daunorrubicina, a idarrubicina e a citarabina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Todas as medidas a seguir mencionadas devem ser consideradas em relação à gravidade da doença e à urgência do tratamento.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos.

##### Mulheres em idade fértil / Contraceção em doentes do sexo feminino

- O tratamento com a tretinoína só deverá ser iniciado em doentes do sexo feminino em idade fértil se todas as condições seguintes forem satisfeitas:
- A doente foi informada pelo médico dos riscos relativos a uma gravidez durante e até um mês após terminar o tratamento com tretinoína.
- A doente está disposta a seguir escrupulosamente as medidas obrigatórias de contraceção. É absolutamente essencial que todas as mulheres em idade fértil que são submetidas a tratamento com tretinoína, utilizem um método contraceptivo de confiança ininterruptamente durante o período de tratamento e até um mês após a interrupção do tratamento com tretinoína (ver secção 4.4).
- Devem ser realizados testes de gravidez mensalmente durante o tratamento.

##### Gravidez

A tretinoína é teratogénica (ver secção 4.3 e 5.3). A tretinoína é um retinoide e têm sido observados efeitos teratogénicos em seres humanos quando foram utilizados fármacos retinoides. Em seres humanos, há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de tretinoína em mulheres grávidas, mas há um alto risco de malformação grave do feto, particularmente quando a tretinoína é administrada durante o primeiro trimestre de gravidez.

Vesanoid não deve ser utilizado durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, ou em mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção, a menos que a condição clínica da mulher (gravidade da situação da doente, urgência do tratamento) requeira tratamento com tretinoína.

Se Vesanoid for administrado no início da gravidez, a doente deve ser avisada do risco teratogénico do Vesanoid e do risco de malformação graves do feto.

##### Amamentação

A amamentação deve ser interrompida se for iniciado o tratamento com tretinoína (ver secção 4.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vesanoid sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados, especialmente se os doentes tratados apresentarem tonturas ou cefaleias intensas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Em doentes tratados com as doses diárias recomendadas de tretinoína, os efeitos indesejáveis mais frequentes são semelhantes aos sinais e sintomas da síndrome de hipervitaminose A (tal como acontece com outros retinóides).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas listadas na tabela abaixo foram relatadas nos estudos clínicos e durante o período pós-comercialização.

As reações adversas são apresentadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA e de acordo com a frequência (muito frequentes ( $\geq 1 / 10$ )). As reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização são também incluídas no quadro na categoria de frequência "Desconhecida" (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reacção Adversa
Infeções e infestações	Desconhecida	Fasceíte necrosante
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida	Trombocitose, leucocitose, basofilia (com ou sem hiperhistaminemia sintomática)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequente	Apetite diminuído
	Desconhecida	Hipercalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Confusão, ansiedade, depressão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias, aumento da pressão intracraniana, pseudotumor cerebri, tonturas, paraestesia
	Desconhecida	Acidente cerebrovascular
Afeções oculares	Muito frequentes	Perturbações visuais, alterações da conjuntiva
Afeções do ouvido e do labirinto	Muito frequentes	Deficiência auditiva
Cardiopatias	Muito frequentes	Arritmia
	Desconhecida	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Muito frequentes	Rubor



	Desconhecida	Trombose arterial, trombose venosa, envolvendo vários locais (por ex., acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, enfarte renal), vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Falência respiratória, secreta nasal, asma
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Xerostomia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, obstipação, pancreatite, queilite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Eritema, exantema, prurido, alopecia, hiperidrose
	Desconhecida	Eritema nodoso, dermatose neutrófila febril aguda (síndrome de Sweet)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor óssea
	Desconhecida	Miosite
Doenças renais e urinárias	Desconhecida	Enfarte renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecida	Ulceração genital
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor torácica, arrepios, mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Triglicéridos no sangue aumentados, creatinemia aumentada, colesterolemia aumentada, transaminases aumentadas
	Desconhecida	Nível de histamina aumentado

A decisão de interromper ou continuar o tratamento deve ser tomada após avaliação do benefício do tratamento versus a gravidade dos efeitos indesejáveis.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação (anteriormente conhecido como síndrome do ácido retinóico) pode ser fatal e é caracterizado por febre, dispneia, dificuldade respiratória aguda, infiltrados pulmonares, derrames pleurais e pericárdicos, hipotensão, edema, aumento de peso, insuficiência hepática, renal e falência multiorgânica. A síndrome do ácido retinóico é frequentemente associado à hiperleucocitose. Para prevenção e tratamento do síndrome do ácido retinóico ver secção 4.4.

A leucocitose/hiperleucocitose são efeitos adversos frequentes associados à terapia com tretinoína da LPA e podem ser acompanhados por síndrome de diferenciação. No entanto, a maioria dos casos de leucocitose/hiperleucocitose não está associada a uma síndrome de diferenciação.

Em ensaios clínicos com terapêutica combinada de tretinoína com trióxido de arsénio, foram observadas frequências aumentadas de hiperleucocitose, prolongamento do intervalo QTc e efeitos hepatotóxicos, em comparação com a combinação tretinoína/quimioterapia. A toxicidade hepática ocorreu predominantemente durante a primeira fase do tratamento (fase de indução) e é principalmente caracterizado por aumento das transaminases. Para as características, prevenção e

tratamento da hiperleucocitose, prolongamento do intervalo QTc e efeitos hepatotóxicos ver secção 4.4.

Teratogenicidade: Ver secção 4.6.

População pediátrica

Existe pouca informação relativamente à segurança da utilização de tretinoína em crianças. Existem alguns relatos de aumento da toxicidade em crianças tratadas com tretinoína, especialmente, aumento de ocorrência de pseudotumor cerebri (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem com tretinoína, podem surgir sinais reversíveis de hipervitaminose A (cefaleias, náuseas, vómitos e sintomas mucocutâneos).

Na leucemia promielocítica aguda, a dose recomendada é de um quarto da dose máxima tolerada por doentes com tumores sólidos (dose máxima: 195 mg/m<sup>2</sup>/dia) e inferior à dose máxima tolerada pelas crianças (60 mg/m<sup>2</sup>/dia).

Não existe qualquer tratamento específico em caso de sobredosagem; contudo, é importante que o doente seja tratado numa unidade especializada em hematologia.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.9 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Outros citotóxicos, código ATC: L01XX14.

A tretinoína é um metabolito natural do retinol pertencente à classe dos retinoides, que inclui análogos naturais e de síntese.

### Mecanismo de ação

De acordo com a classificação FAB (French-American-British) da doença hematológica, a leucemia promielocítica aguda (LPA) é classificada como formas M3 e M3v de leucemia mielocítica aguda (LMA).

O mecanismo de ação da tretinoína no tratamento da LPA não é inteiramente conhecido e pode estar relacionado com a ligação específica da tretinoína a um recetor do nuclear do ácido retinoico (RAR), uma vez que o recetor nuclear alfa do ácido retinoico (RAR $\alpha$ ) está alterado em doentes com LPA, por fusão com uma proteína denominada PML. As doses farmacológicas da tretinoína induzem a degradação proteolítica da proteína quimérica PML/RAR $\alpha$ , marcador da LPA. As análises de transcriptoma sugerem que a tretinoína pode eliminar a PML/RAR $\alpha$  dos promotores, restaurando assim a função de RAR $\alpha$  selvagem e libertando o bloco diferenciador.

### Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos in vitro realizados com tretinoína demonstraram indução da diferenciação e da inibição da proliferação celular em linhagens celulares hematopoiéticas transformadas, incluindo linhagens celulares da leucemia mieloide humana.

### Eficácia clínica e segurança

Em doentes que sofrem de leucemia promielocítica aguda (LPA), a tretinoína em combinação com quimioterapia citotóxica ou com trióxido de arsénio inibe a proliferação e induz a diferenciação dos blastos promielocíticos. Com esta abordagem de tratamento combinado, podem ser atingidas elevadas taxas de remissão completa e baixas taxas de recidiva.

## Tretinoína combinada com quimioterapia citotóxica

A combinação de tretinoína com quimioterapia com antraciclina tem sido investigada em vários ensaios clínicos com crianças, adultos e idosos com LPA. Um dos regimes de tratamento internacionalmente estabelecidos e aceite é o protocolo AIDA2000. Neste regime, os doentes recém-diagnosticados foram tratados na fase de indução com tretinoína com 45 mg/m<sup>2</sup>/dia até à remissão completa, durante um máximo de 45 dias. Isto foi seguido por 3 ciclos de tratamento de consolidação com um tratamento durante 15 dias com uma dose igual em cada ciclo. Durante o tratamento de manutenção, a tretinoína foi administrada a cada 3 meses durante 15 dias, durante 2 anos. De acordo com o respetivo risco de recidiva, os doentes receberam um regime diferente de quimioterapia. Usando esta abordagem de tratamento, foi alcançada uma sobrevivência global a 6 anos de 87,4%, e uma sobrevivência livre de doença a 6 anos de 85,6%. Estes dados estão em linha com outros ensaios clínicos maiores (LPA99 e LPA2005, APL2000, AMLCG2009) com taxas de remissão completas de  $\geq 90\%$ , sobrevida global de 82 a 94% e sobrevida livre de doença (SLD) de 82 a 90%.

## Tretinoína combinada com trióxido de arsénio

A combinação de tretinoína com trióxido de arsénio foi investigada no ensaio clínico APL0406. Neste estudo prospetivo, randomizado, multicêntrico, aberto, de não-inferioridade de fase III, foram randomizados 276 doentes recém-diagnosticados (adultos entre os 18 e os 71 anos de idade) com LPA sem elevado risco, foram randomizados para receber tretinoína/trióxido de arsénio (ATO) ou tretinoína/quimioterapia. A remissão completa foi obtida em 100% no braço tretinoína/trióxido de arsénio e 97% no braço tretinoína/quimioterapia, respetivamente. Após um seguimento médio de 40,6 meses, a sobrevida livre de eventos, a incidência cumulativa de recidiva e a sobrevida global aos 50 meses para os doentes tratados com tretinoína/trióxido de arsénio versus tretinoína/quimioterapia foram 97,3% vs. 80%, 1,9% Vs. 13,9% e 99,2% vs.

92,6%, respetivamente ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,0013$  e  $P = 0,0073$ , respetivamente). No que se refere aos perfis de segurança dos regimes de tratamento, para os doentes tratados com tretinoína/trióxido de arsénio, os efeitos adversos consistiram principalmente no aumento frequente das enzimas hepáticas, prolongamento QTc e hiperleucocitose. Em quase todos os doentes, esta toxicidade foi reversível e controlável com interrupção temporária dos fármacos e ajustamentos de dose de acordo com as recomendações do protocolo, incluindo a adição de hidroxiureia.

## Populações especiais

### Crianças

Em crianças, o tratamento combinado de tretinoína com quimioterapia dá resultados comparáveis com os dos adultos. Por exemplo, em comparação com dados de adultos no ensaio APL93, foram investigados 576 doentes recém-diagnosticados com 31 crianças (5%) e nenhuma diferença entre adultos e crianças foi observada para taxa de remissão completa, taxa de recidiva a 5 anos, sobrevida livre de eventos e sobrevida global, mas foi observada uma sobrevivência

significativamente melhor em crianças, após ajuste da contagem de glóbulos brancos e da incidência da variante microgranular M3 da LPA.

Em termos de toxicidade e em relação aos adultos, observou-se maior frequência de pseudotumor cerebri em crianças e adolescentes. A incidência diminui com o uso de uma dose menor de tretinoína.

Há apenas dados limitados sobre o uso de tretinoína em combinação com trióxido de arsénio na população pediátrica.

## Idosos

A LPA é menos frequentemente diagnosticada em idosos (doentes acima de 60 anos). Os doentes idosos parecem pelo menos responder tanto ao tratamento como os doentes mais jovens, mas as taxas de resposta e de sobrevivência são mais baixas nesta idade devido a uma maior incidência de mortes precoces e mortes em remissão quando o tratamento convencional com tretinoína e quimioterapia é utilizado. A maior taxa de óbitos precoce nesta coorte é devida a maiores comorbilidades em comparação com os de doentes mais jovens.

Há apenas dados limitados sobre o uso de tretinoína em combinação com trióxido de arsénio na população idosa.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A tretinoína é um metabolito endógeno da vitamina A e que se encontra habitualmente no plasma.  
Absorção

Após administração oral em voluntários saudáveis, a tretinoína é absorvida pelo trato gastrointestinal obtendo-se concentrações plasmáticas máximas após 3 horas.

Existe uma grande variação inter e intra individual dos níveis plasmáticos de tretinoína.

### Distribuição

A tretinoína liga-se extensamente às proteínas plasmáticas. Após atingir o seu valor máximo, a concentração plasmática diminui, apresentando uma semivida de eliminação média de 0,7 horas. A concentração plasmática retoma aos valores endógenos 7 a 12 horas após a administração de uma dose única de 40 mg. Não se observou acumulação após administração de doses múltiplas e a tretinoína não é retida nos tecidos corporais.

### Biotransformação

Durante a administração continuada pode ocorrer uma diminuição acentuada da concentração plasmática devido, possivelmente, à indução das enzimas do citocromo P450, o que favorece a depuração e reduz a biodisponibilidade após a administração de doses orais.

A tretinoína é metabolizada pelo CYP26A1 a par do CYP3A4. Os compostos que inibem o CYP26A1, como o cetoconazol, podem levar a um aumento da exposição à tretinoína. Ainda é escassa a evidência clínica sobre o envolvimento relativo desta enzima no metabolismo geral da tretinoína.

#### Eliminação

A excreção renal de metabolitos formados por oxidação e glucuronidação é uma via principal de eliminação (60%), enquanto 30% é excretada nas fezes. A tretinoína (ácido all-trans retinóico) é isomerizada a ácido 13-cis retinóico e oxidada a 4-oxo-metabolitos. Estes metabolitos têm semividas mais longas do que a tretinoína e podem sofrer alguma acumulação.

#### Insuficiência renal ou hepática

Não foi estudada a eventual necessidade de ajuste posológico em doentes com disfunção renal ou hepática. Como medida preventiva, a dose deverá ser reduzida para 25 mg/m<sup>2</sup>/dia (ver secção 4.2).

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral de tretinoína no animal revelou que este composto possui toxicidade aguda muito baixa em todas as espécies estudadas.

Ensaio experimental em animais, demonstraram que a toxicidade aguda da tretinoína administrada por via oral é baixa em todas as espécies estudadas. Após um período de administração longo em ratos, estes apresentam dissolução da matriz óssea, dependente do tempo e da dose, diminuição na contagem dos eritrócitos e alterações tóxicas nos rins e testículos.

Os cães apresentaram, principalmente, alterações relacionadas com a espermatogénese e hiperplasia da medula óssea.

Os principais metabolitos da tretinoína (4-oxo-tretinoína, isotretinoína e 4-oxo-isotretinoína) são menos eficazes do que a tretinoína na indução de diferenciação das células leucémicas humanas (HL-60).

Ensaio de toxicidade sub-crónica e crónica em ratos, indicaram que a dose oral desprovida de efeito é de, ou inferior a, 1 mg/kg/dia; no cão, a dose de 30 mg/kg/dia esteve associada a efeitos tóxicos, como perda de peso e alterações dermatológicas e testiculares.

Os estudos de reprodução em animais demonstraram a atividade teratogénica da tretinoína.  
Não foram detetados indícios de mutagenicidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Cera amarela de abelha

Óleo de soja hidrogenado

Óleo de soja parcialmente hidrogenado

Óleo de soja

Invólucro capsular:

Gelatina

Glicerol (E 422)

Karion 83: Sorbitol, Manitol, Amido (de milho) Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos:

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro âmbar contendo 100 cápsulas.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Utilização e manuseamento: Não existem requisitos especiais.

Eliminação: Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemanha

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2481786 – 100 cápsulas moles, 10 mg, frasco de vidro âmbar

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 dezembro 1996

Data da última renovação: 21 setembro 2006

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2020