

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vesanoid 10 mg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

1 capsula molle contiene 10 mg di tretinoina (acido all-*trans* retinoico, ATRA)

Eccipienti con effetti noti:

1 capsula molle contiene 107,92 mg di olio di semi di soia.

L'involucro della capsula contiene 1,93 – 2,94 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

Capsule ovali bicolori giallo-arancio/marrone-rossiccio.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vesanoid (tretinoina) è indicato in combinazione con triossido di arsenico o chemioterapia per il trattamento di pazienti con leucemia acuta promielocitica (APL) di recente diagnosi, in recidiva o refrattaria alla chemioterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

#### Regimi di trattamento

E' noto che la combinazione di tretinoina con chemioterapia o triossido di arsenico è efficace ed induce tassi molto alti di remissione ematologica in pazienti con APL confermata geneticamente, cioè in pazienti i cui blasti ospitano la t(15;17) come rilevato da cariotipizzazione o analisi FISH o la fusione PML/RARa come rilevato dalla PCR. Pertanto la conferma genetica della diagnosi è obbligatoria. Il trattamento di combinazione con triossido di arsenico si è dimostrato una efficace opzione di trattamento in pazienti con un rischio di APL, di recente diagnosi, da basso ad intermedio. Tuttavia poiché APL è caratterizzata da un elevato rischio di morte emorragica prematura, le attuali raccomandazioni dettano che il trattamento anticipato con tretinoina sia iniziato il prima possibile solo su sospetto morfologico.

Per la selezione della strategia di trattamento il rischio di recidiva - indicato dalla conta dei globuli bianchi pre-terapeutica (WBC) e conta delle piastrine (punteggio Sanz) con alto rischio (WBC >10x10<sup>9</sup>/L), rischio intermedio (WBC ≤10x10<sup>9</sup>/L, conta delle piastrine ≤40x10<sup>9</sup>/L) e basso rischio (WBC ≤10x10<sup>9</sup>/L, conta delle piastrine >40x10<sup>9</sup>/L) - deve essere tenuto in considerazione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Per tutte le fasi di terapia si consiglia la somministrazione per via orale di una dose giornaliera totale

di 45 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea suddivisa in due somministrazioni uguali per pazienti con APL adulti e anziani. Una dose corrisponde approssimativamente a 8 capsule al giorno per paziente (una capsula contiene 10 mg di tretinoina).

#### *Popolazione pediatrica*

Le informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia sull'uso di tretinoina nei bambini sono limitate. Per i bambini si applica lo stesso regime di trattamento degli adulti. La dose pediatrica ottimale di tretinoina non è stata ancora stabilita. Per cercare di ridurre la tossicità correlata a tretinoina, la dose giornaliera somministrata ai bambini può essere ridotta a 25 mg/m<sup>2</sup>. La riduzione del dosaggio deve essere considerata in particolare per bambini con sintomi di tossicità, come cefalea intrattabile.

#### *Pazienti ad alto rischio*

Per i pazienti ad alto rischio di recidiva della malattia in accordo al punteggio Sanz (vedere paragrafo 4.1), un'opzione di trattamento è la tripla combinazione di tretinoina, triossido di arsenico e chemioterapia (antracicline) per l'induzione, seguita da consolidamento con tretinoina e triossido di arsenico.

#### *Pazienti con iperleucocitosi*

I pazienti con iperleucocitosi (vedere paragrafo 4.4) possono ricevere chemioterapia addizionale sin dall'inizio del trattamento di induzione.

#### *Pazienti con compromissioni epatiche e/o renali*

Data la carenza di informazioni nei pazienti con insufficienza epatica e/o renale, la dose dovrà essere diminuita a 25 mg/m<sup>2</sup> come misura precauzionale.

#### *Ritardo, modifica e ripresa nella somministrazione della dose*

Nei casi di grave sindrome da differenziazione (SD, vedere paragrafo 4.4) deve essere presa in considerazione la temporanea interruzione della terapia con tretinoina. Può essere necessario sospendere il trattamento con tretinoina durante il periodo sintomatico acuto iniziale, ma può essere ripreso quando i sintomi si risolvono.

Se si presentano ipertensione intracranica/pseudotumor cerebri (vedere paragrafo 4.4), si raccomanda una riduzione della dose di tretinoina.

#### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere ingerite intere con acqua. Le capsule non devono essere masticate. Si raccomanda di assumere le capsule durante o subito dopo i pasti.

La terapia di induzione deve essere continuata fino al raggiungimento della remissione completa o fino ad un massimo di 90 giorni.

Dopo il completamento dell'induzione, deve essere iniziata la terapia di consolidamento con tretinoina/triossido di arsenico in combinazione o con tretinoina/regime di chemioterapia a base di antracicline. Come per la terapia di induzione, durante il consolidamento si raccomanda per via orale la stessa dose di tretinoina da 45 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea suddivisa in due somministrazioni uguali.

Devono essere effettuati diversi cicli di terapia di consolidamento con tretinoina. Le attuali linee guida raccomandano che vi siano intervalli liberi da tretinoina dopo la remissione e durante i cicli di consolidamento.

Se viene effettuata la terapia di mantenimento, la tretinoina deve essere usata alla stessa dose come per la terapia di induzione/consolidamento. Come per la terapia di consolidamento, in caso di trattamento con tretinoina, il regime di trattamento della terapia di mantenimento deve includere intervalli liberi da tretinoina ("pulsed therapy").

Dal momento che la pratica clinica può variare in Europa o all'interno dei centri nazionali devono essere considerati le linee guida/protocolli nazionali/locali.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità alla tretinoina, ai retinoidi, alla soia, alle arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La tretinoina è teratogena. E' controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Combinazioni con vitamina A, tetracicline, retinoidi (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La tretinoina deve essere somministrata a pazienti affetti da leucemia acuta promielocitica soltanto sotto stretto controllo di un medico esperto nel trattamento di patologie ematologiche/oncologiche. Durante la terapia con tretinoina è necessario provvedere ad una adeguata terapia di supporto per pazienti affetti da leucemia acuta promielocitica, per esempio ad una profilassi contro le emorragie e ad un'immediata terapia in caso di infezioni. Si devono eseguire frequentemente i seguenti esami di laboratorio: profilo ematologico, profilo di coagulazione, test di funzionalità epatica e controllo dei livelli di trigliceridi e colesterolo.

Misure di supporto per contrastare la coagulopatia associata a APL includono la somministrazione di una trasfusione di piastrine per mantenere la conta delle piastrine  $>30-50 \times 10^9/L$  e di plasma fresco congelato o fibrinogeno per mantenere il livello di fibrinogeno  $>100-150$  mg/dL. Questi valori devono essere monitorati giornalmente e una terapia di supporto deve essere mantenuta durante l'intera fase di induzione fino alla scomparsa di segni di coagulopatia clinici e di laboratorio.

##### Sindrome da differenziazione/sindrome da acido retinoico

Nel corso degli studi clinici è stata frequentemente osservata una iperleucocitosi, talvolta associata alla "Sindrome da Acido Retinoico" (RAS). La RAS è stata rilevata in molti pazienti affetti da leucemia acuta promielocitica trattati con tretinoina (circa il 26% in alcuni studi clinici) o in associazione con triossido di arsenico e può essere fatale. La RAS è ora meglio definita come la sindrome da differenziazione (SD).

La SD è caratterizzata da febbre, dispnea, distress respiratorio acuto, infiltrati polmonari, ipotensione, versamento pleurico e pericardico, edema periferico, aumento di peso corporeo, e può progredire in insufficienza polmonare, epatica, renale e di vari organi. La SD conclamata è una condizione che mette in pericolo di vita. L'identificazione precoce e il trattamento della SD è pertanto di primaria importanza. La sindrome da acido retinoico è frequentemente associata a iperleucocitosi (vedere il paragrafo "Iperleucocitosi").

Un aumentato indice di massa corporea (IMC) è stato identificato come fattore predittivo per la SD. Pertanto i pazienti con aumentato IMC devono essere attentamente monitorati durante la terapia specialmente per la funzione respiratoria, diuresi e livelli di creatinina.

Il trattamento con desametasone (10 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni o fino a scomparsa dei sintomi) deve essere immediatamente iniziato per pazienti che presentano segni clinici precoci della sindrome.

In caso di grave SD deve essere presa in considerazione la temporanea interruzione della terapia con tretinoina.

##### Iperleucocitosi

Pazienti con iperleucocitosi devono essere trattati con chemioterapia a base di antracicline a dose massima. Si raccomanda immediato trattamento per pazienti con conta dei globuli bianchi (WBC)  $\geq 5 \times 10^9/L$  alla diagnosi o in ogni momento della terapia.

In termini di terapia di combinazione di tretinoina con triossido di arsenico, l'uso di idrossiurea deve essere preso in considerazione per il trattamento di leucocitosi al fine di mantenere un WBC < 10000/ $\mu$ L.

#### Pseudotumor cerebri

La tretinoina può causare ipertensione intracranica/pseudotumor cerebri. Pseudotumor cerebri è una ipertensione intracranica benigna con edema cerebrale e assenza di un tumore, clinicamente caratterizzata da mal di testa, papilloedema, diplopia, e possibile alterato stato di coscienza. L'uso concomitante di altri agenti noti per causare ipertensione intracranica/pseudotumor cerebri potrebbe aumentare il rischio di questa condizione (vedere paragrafo 4.5).

Se si manifesta ipertensione intracranica/pseudotumor cerebri, si raccomanda una riduzione della dose di tretinoina in aggiunta alla somministrazione di diuretici (acetazolamide), corticosteroidi e/o analgesici.

#### *Popolazione pediatrica*

Lo pseudotumor cerebri (vedere paragrafo 4.8) ha un'incidenza più alta nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Dati di studi clinici mostrano una diminuita incidenza di pseudotumor cerebri con l'uso di una dose più bassa di tretinoina, senza compromettere l'esito dei risultati. Pertanto, deve essere considerata una riduzione della dose a 25 mg/m<sup>2</sup> per i bambini con sintomi di tossicità, come mal di testa intrattabile (vedere paragrafo 4.2).

#### Prolungamento del QTc

Associati alla terapia di combinazione di tretinoina e il triossido di arsenico sono stati osservati prolungamenti degli intervalli QTc. Questo potrebbe portare all'insorgenza di aritmie torsades de pointes che mettono in pericolo di vita. Per la gestione del prolungamento del QTc si raccomanda un monitoraggio ECG prima e in corso di terapia, specialmente in pazienti che presentano fattori di rischio.

#### Epatotossicità

L'epatotossicità è aumentata con la terapia di combinazione di tretinoina e triossido di arsenico. La tossicità del fegato si manifesta prevalentemente durante la prima fase di terapia (terapia di induzione) ed è principalmente caratterizzata da un aumento delle transaminasi. Il danno epatico osservato è reversibile con la sospensione di triossido di arsenico e/o tretinoina.

#### Disturbi psichiatrici

Depressione, peggioramento della depressione, ansia, e alterazioni dell'umore sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi per via sistemica, ivi incluso tretinoina. Particolare cura va quindi riservata ai pazienti con una storia di depressione. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi della depressione e indirizzati ad un trattamento appropriato se necessario. Può essere utile avvisare la famiglia o gli amici allo scopo di identificare un deterioramento della salute mentale. Casi di sindrome di Sweet o dermatite acuta neutrofila febbrile hanno risposto in modo significativo al trattamento con corticosteroidi.

#### Altri

Durante il primo mese di terapia c'è rischio di trombosi (sia venosa sia arteriosa) che si può verificare a carico di qualsiasi organo (vedere paragrafo 4.8). Per questa ragione, si deve prestare attenzione quando Vesanoïd viene somministrato a pazienti in associazione ad agenti antifibrinolitici, quali l'acido tranexamico, l'acido aminocaproico o l'aprotinina (vedere paragrafo 4.5).

A causa della possibile insorgenza di ipercalcemia durante la terapia devono essere controllati i livelli sierici di calcio.

#### Terapia per donne potenzialmente fertili (vedere paragrafo 4.6)

La tretinoina è un retinoide e nell'uomo sono stati osservati effetti teratogeni con farmaci retinoidi. Di conseguenza, la terapia con tretinoina deve essere iniziata in donne in età fertile solo se esse sono informate sul rischio di gravidanza durante il trattamento con tretinoina. La paziente deve utilizzare un

metodo contraccettivo affidabile e devono essere effettuati test di gravidanza prima del trattamento e ad intervalli di un mese durante la terapia.

Le preparazioni di progesterone in micro-dosi (minipillola) sono un metodo di contraccezione inadeguato durante il trattamento con tretinoina (vedere paragrafo 4.6).

Questo medicinale contiene 1.93-2.94 mg di sorbitolo in ciascuna capsula molle.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula molle, cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni controindicate (vedere anche paragrafo 4.3)

+ Altri retinoidi: rischio di sintomi che suggeriscono ipervitaminosi A

+ Vitamina A: rischio di sintomi che suggeriscono ipervitaminosi A per dosi giornaliere superiori a 10000 UI.

+ Tetracicline: rischio di ipertensione intracranica (pseudotumor cerebri).

Non è stato definito l'effetto del cibo sulla biodisponibilità della tretinoina. Poiché è noto che la biodisponibilità dei farmaci della classe dei retinoidi aumenta in presenza di cibo, si raccomanda di somministrare la tretinoina durante il pasto o poco dopo.

Poiché la tretinoina viene metabolizzata dal sistema epatico P450, nei pazienti in terapia con altri farmaci induttori o inibitori di questo sistema possono essere alterati i parametri farmacocinetici. I farmaci che generalmente inducono il sistema epatico P450 comprendono la rifampicina, i glucocorticoidi, il fenobarbital ed il pentobarbital. I farmaci che generalmente inibiscono il sistema epatico P450 comprendono il ketoconazolo, la cimetidina, l'eritromicina, il verapamil, il diltiazem e la ciclosporina. Una maggiore tossicità della tretinoina (es. pseudotumor cerebri, ipercalcemia) è stata riscontrata quando venivano somministrati gli antifungini azolici (es. fluconazolo, voriconazolo, posaconazolo). Questo sembra essere il risultato di un'interazione farmacocinetica che coinvolge principalmente il CYP3A4. La combinazione con altri forti inibitori CYP3A4 (inibitori della proteasi o macrolidi, come la claritromicina), può anche innescare la tossicità della tretinoina. Se necessario, si dovrebbe considerare una riduzione della dose di tretinoina.

Casi di complicazioni trombotiche ad esito fatale sono stati riportati raramente in pazienti trattati con tretinoina impiegato in associazione con agenti antifibrinolitici quali l'acido tranexamico, l'acido aminocaproico e l'aprotinina (vedere paragrafo 4.4). Per questa ragione si deve prestare attenzione quando si somministrano contemporaneamente tretinoina e questi agenti.

Non sono disponibili dati relativi ad una possibile interazione farmacocinetica tra la tretinoina, la daunorubicina, idarubicina e citarabina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Tutte le misure di seguito elencate devono essere considerate in relazione alla gravità della malattia e all'urgenza del trattamento.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili nell'uomo.

##### Donne potenzialmente fertili / Contraccezione nelle donne

La terapia con tretinoina deve iniziare in donne in età fertile solo se vengono rispettate ciascuna delle condizioni che seguono:

- la paziente è stata informata dal medico dei pericoli nell'intraprendere una gravidanza durante il trattamento e un mese dopo il trattamento con tretinoina.
- la paziente è disposta a rispettare le misure di contraccezione obbligatoria. E' assolutamente essenziale che ogni donna potenzialmente fertile che si sottopone al trattamento con tretinoina usi un metodo di contraccezione affidabile senza interruzione nel corso dell'intera terapia e per un mese dopo la sospensione della tretinoina (vedere paragrafo 4.4).
- i test di gravidanza devono essere effettuati ad intervalli di un mese durante la terapia.

### Gravidanza

La tretinoina è teratogena (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). La tretinoina è un retinoide e nell'uomo sono stati osservati effetti teratogeni con i farmaci retinoidi.

Nell'uomo, ci sono dati limitati sull'uso di tretinoina in donne in gravidanza ma c'è un alto rischio di gravi malformazioni al feto, in particolare quando tretinoina è somministrata durante il primo trimestre.

Vesanoid non deve essere usato in gravidanza specialmente durante il primo trimestre o in donne potenzialmente fertili che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che la condizione clinica della paziente (gravità delle condizioni di salute della paziente, urgenza del trattamento) richiedano il trattamento con tretinoina. Se Vesanoid è somministrato all'inizio della gravidanza, la paziente deve essere avvisata del rischio teratogeno di Vesanoid e del rischio di grave malformazione del feto.

### Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto quando si inizia la terapia con la tretinoina (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vesanoid ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, specialmente in pazienti con precedenti di vertigini o gravi cefalee.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte degli effetti collaterali osservati nei pazienti trattati con le dosi giornaliere di tretinoina raccomandate sono sovrapponibili ai segni e sintomi della sindrome da ipervitaminosi A (ciò vale anche per altri farmaci della classe dei retinoidi).

##### Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella sotto sono state riportate negli studi clinici e durante il periodo successivo alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono presentate dalla classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza secondo MedDRA (molto comune ( $\geq 1/10$ )). Le reazioni avverse riportate durante il periodo successivo alla commercializzazione sono anche incluse nella tabella sotto la categoria di frequenza "non nota" (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Infezioni ed infestazioni	Non nota	Fascite necrotizzante

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitosi, leucocitosi, basofilia (con o senza iperistaminemia sintomatica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
	Non nota	Ipercalcemia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Stato confusionale, ansia, depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, aumento della pressione endocranica, pseudotumor cerebrali, vertigini, parestesia
	Non nota	Accidente cerebrovascolare
Patologie dell'occhio	Molto Comune	Disturbi visivi, disturbi congiuntivali
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto Comune	Riduzione dell'udito
Patologie cardiache	Molto Comune	Aritmia
	Non nota	Infarto miocardico
Patologie vascolari	Molto Comune	Vampate
	Non nota	Trombosi arteriosa, trombosi venosa che coinvolge vari siti (ad esempio accidente cerebrovascolare, infarto miocardico, infarto renale), vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Insufficienza respiratoria, secchezza nasale, asma
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Secchezza delle fauci, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, costipazione, pancreatite, cheilite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritema, rash, prurito, alopecia, iperidrosi
	Non nota	Eritema nodoso, dermatosi neutrofilica febbrile acuta (sindrome di Sweet)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore osseo
	Non nota	Miosite
Patologie renali e urinarie	Non nota	Infarto renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Ulcerazioni genitali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore toracico, brividi, malessere
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento della trigliceridemia, aumento della creatinemia, aumento della colesterolemia, aumento delle transaminasi
	Non nota	Aumento dei livelli di istamina

La decisione di sospendere o meno la terapia si deve basare su una valutazione del rapporto beneficio terapeutico/gravità degli effetti collaterali.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

La sindrome da differenziazione (precedentemente nota come sindrome da acido retinoico) può essere fatale ed è caratterizzata da febbre, dispnea, distress respiratorio acuto, infiltrati polmonari, versamento pleurico e pericardico, ipotensione, edema, aumento di peso corporeo, insufficienza epatica, renale e multiorgano. La sindrome da acido retinoico è frequentemente associata a iperleucocitosi. Per la prevenzione e il trattamento della sindrome da acido retinoico, vedere paragrafo 4.4.

La leucocitosi/iperleucocitosi sono effetti avversi frequenti associati alla terapia con tretinoina della APL e possono essere accompagnati da sindrome da differenziazione. Tuttavia, la maggior parte dei casi di leucocitosi/iperleucocitosi non sono associati a sindrome da differenziazione.

Negli studi clinici riguardo alla terapia di combinazione di tretinoina con triossido di arsenico sono state osservate aumentate frequenze di iperleucocitosi, prolungamento del QTc ed effetti epatotossici, rispetto alla combinazione tretinoina/chemioterapia. La tossicità epatica si è manifestata prevalentemente durante la prima fase di terapia (terapia di induzione) ed è principalmente caratterizzata da un aumento nelle transaminasi. Per caratteristiche, prevenzione e trattamento di iperleucocitosi, prolungamento del QTc ed effetti epatotossici vedere il paragrafo 4.4.

Teratogenicità: vedere paragrafo 4.6.

#### Popolazione pediatrica

Le informazioni relative alla sicurezza dell'impiego della tretinoina nei bambini sono limitate. Sono stati riportati alcuni casi di aumentata tossicità nei bambini trattati con tretinoina, particolarmente un aumento dello pseudotumor cerebri (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).



## 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio con tretinoina possono comparire sintomi reversibili di ipervitaminosi A (cefalea, nausea, vomito, sintomi mucocutanei).

La dose raccomandata nella leucemia acuta promielocitica è un quarto della dose massima tollerata nei pazienti con tumori solidi (dose massima: 195 mg/m<sup>2</sup>/die) ed è inferiore alla dose massima tollerata nei bambini (60 mg /m<sup>2</sup>/die).

In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico, tuttavia è necessario che il paziente venga trattato in un reparto di ematologia.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente citostatico - differenziante, codice ATC: L01XX14.

La tretinoina è un metabolita naturale del retinolo ed appartiene alla classe dei retinoidi che comprende composti analoghi di origine naturale e sintetica.

#### Meccanismo di azione

In accordo alla classificazione FAB (Francese - Americano - Britannica) delle malattie ematologiche, la leucemia acuta promielocitica (APL) è classificata come forma M3 e M3v di leucemia mieloide acuta (LMA).

Il meccanismo d'azione di tretinoina nella APL non è completamente noto, e può essere collegato al legame specifico della tretinoina con il recettore nucleare per l'acido retinoico (RAR), in quanto il recettore nucleare alfa dell'acido retinoico (RARα) in pazienti con APL è modificato dalla fusione con la proteina denominata PML. Dosi farmacologiche di tretinoina inducono la degradazione proteolitica della proteina chimerica PML/RARα, segno caratteristico di APL. Analisi del trascrittoma suggeriscono che la tretinoina può liberare PML/RARα dai promotori, in modo da ripristinare la funzione RARα mutata e sbloccare la differenziazione.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* con tretinoina hanno dimostrato l'induzione alla differenziazione e l'inibizione della proliferazione cellulare in linee cellulari emopoietiche trasformate, incluse le linee cellulari umane di leucemia mieloide.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In pazienti affetti da leucemia acuta promielocitica (APL) la tretinoina in combinazione con chemioterapia citotossica o triossido di arsenico inibisce la proliferazione e induce la differenziazione dei blasti promielocitici. Con tale approccio di trattamento di combinazione si possono raggiungere alti tassi di remissione completa e bassi tassi di recidiva.

#### *Tretinoina in associazione a chemioterapia citotossica*

La combinazione di tretinoina con chemioterapici antracicline è stata studiata in vari studi clinici con pazienti affetti da APL bambini, adulti e anziani. Uno dei regimi di trattamento stabiliti e accettati a livello internazionale è il protocollo AIDA2000. In questo regime di trattamento i pazienti di recente diagnosi sono stati trattati per la terapia di induzione con 45 mg /m<sup>2</sup>/die di tretinoina fino a completa remissione. per un massimo di 45 giorni. A questo sono seguiti 3 cicli di terapia di consolidamento con un trattamento per 15 giorni con un dose uguale per ciascun ciclo. Durante la terapia di mantenimento

tretinoina è stata somministrata ogni 3 mesi per 15 giorni per 2 anni. Sulla base del loro rischio di recidiva i pazienti hanno ricevuto un diverso regime di chemioterapia. Usando questo approccio di trattamento, è stata raggiunta una sopravvivenza complessiva di 6 anni nell'87,4% e una sopravvivenza libera da malattia di 6 anni nell'85,6%. Questi dati sono in linea con altri più ampi studi clinici (LPA99 e LPA2005, APL2000, AMLCG2009) con tassi di remissione completa  $\geq 90\%$ , sopravvivenza complessiva da 82% a 94% e sopravvivenza libera da malattia (DFS) dall'82% al 90%.

#### *Tretinoina in associazione con triossido di arsenico*

La combinazione di tretinoina con triossido di arsenico è stata studiata nello studio clinico APL0406. In questo studio prospettico, randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase III di non inferiorità, 276 pazienti di recente diagnosi (adulti tra i 18 e i 71 anni di età) con un rischio non elevato di APL sono stati assegnati in modo casuale a ricevere tretinoina / triossido di arsenico (ATO) o tretinoina / chemioterapia. La remissione completa è stata raggiunta rispettivamente nel 100% nel braccio tretinoina / triossido di arsenico e nel 97% nel braccio tretinoina / chemioterapia, rispettivamente. Dopo un follow-up mediano di 40,6 mesi, la sopravvivenza libera da eventi, incidenza cumulativa di recidiva, e la sopravvivenza globale a 50 mesi per i pazienti nel braccio di tretinoina / triossido di arsenico rispetto al braccio tretinoina / chemioterapia erano rispettivamente 97,3% vs. 80%, 1,9% vs 13,9% e 99,2% vs 92,6%, ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,0013$  e  $P = 0,0073$ , rispettivamente). Per quanto riguarda i profili di sicurezza del regime di trattamento, per i pazienti trattati con tretinoina / triossido di arsenico, effetti avversi consistevano principalmente in un frequente aumento degli enzimi epatici, del prolungamento del QTc e di iperleucocitosi. In quasi tutti i pazienti, questa tossicità è stata reversibile e gestibile con interruzione temporanea del farmaco e aggiustamenti della dose secondo le raccomandazioni del protocollo, tra cui l'aggiunta di idrossiurea.

#### Popolazioni speciali

##### *Bambini*

Nei bambini, il trattamento che unisce tretinoina con la chemioterapia dà risultati comparabili come con gli adulti. Ad esempio, rispetto ai dati provenienti da adulti nello studio APL93 sono stati studiati 576 pazienti con 31 bambini di recente diagnosi (5%) e nessuna differenza tra adulti e bambini è stata osservata per il tasso di remissione completa, il tasso a 5 anni di recidiva, la sopravvivenza libera da eventi e sopravvivenza globale, ma è stata osservata una sopravvivenza significativamente migliore nei bambini dopo aggiustamento della conta dei globuli bianchi e l'incidenza di microgranulare M3 variante di APL.

In termini di tossicità e rispetto agli adulti è stata osservata nei bambini e negli adolescenti una maggiore frequenza di pseudotumor cerebrali. L'incidenza diminuisce con l'uso di dosi più basse di tretinoina.

Ci sono solo dati limitati riguardo all'uso di tretinoina in combinazione con triossido di arsenico nella popolazione pediatrica.

##### *Anziani*

APL è meno frequentemente diagnosticata negli anziani (pazienti oltre i 60 anni). I pazienti anziani sembrano almeno sensibili alla terapia come i pazienti più giovani, ma i tassi di risposta e di sopravvivenza sono inferiori a questa età a causa di una maggiore incidenza di morti premature e morti in remissione quando si utilizza il trattamento convenzionale con tretinoina e chemioterapia. Il più alto tasso di morti premature in questa coorte è dovuto ad una maggiore comorbidità rispetto a quelli dei pazienti più giovani.

Ci sono solo dati limitati riguardo all'uso di tretinoina in combinazione con triossido di arsenico nella popolazione anziana.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La tretinoina è un metabolita endogeno della vitamina A, ed è normalmente presente nel plasma.

#### Assorbimento:

Dopo somministrazione orale la tretinoina viene assorbita nel tratto gastro-intestinale e nei volontari sani la concentrazione massima plasmatica viene raggiunta dopo 3 ore.

Esistono notevoli variazioni inter- ed intra-paziente dei livelli plasmatici di tretinoina.

#### Distribuzione:

La tretinoina è legata in gran parte alle proteine plasmatiche. Una volta raggiunti i livelli di picco ematico, la concentrazione plasmatica diminuisce con un'emivita media di eliminazione di 0,7 ore. Le concentrazioni plasmatiche ritornano ai livelli endogeni a seguito della somministrazione di una dose singola di 40 mg dopo 7 - 12 ore. Non sono stati osservati depositi del farmaco in seguito a somministrazioni di dosi multiple e la tretinoina non si accumula nei tessuti.

#### Biotrasformazione:

Durante la somministrazione continua del farmaco si può verificare una significativa riduzione della concentrazione plasmatica, dovuta probabilmente ad un'induzione dell'enzima del citocromo P-450 che aumenta la clearance e riduce la biodisponibilità della tretinoina dopo somministrazione orale.

La tretinoina è metabolizzata da CYP26A1 oltre che da CYP3A4. I composti che inibiscono CYP26A1, come il ketoconazolo, potrebbero portare ad un aumento dell'esposizione alla tretinoina. Mancano ancora le prove cliniche sul coinvolgimento di questo enzima sul metabolismo generale della tretinoina.

#### Eliminazione:

L'escrezione renale di metaboliti formati da ossidazione e glucuronazione è la maggiore via di escrezione (60%), mentre il 30% è escreto nelle feci. La tretinoina (acido all-*trans* retinoico) è isomerizzato ad acido 13-*cis* retinoico e ossidato a 4-*oxo*-metaboliti. Questi metaboliti hanno una emivita maggiore della tretinoina e possono mostrare accumulo.

#### Compromissione epatica e renale

Non vi sono studi relativi alla necessità di un aggiustamento della posologia nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. Per precauzione è opportuno ridurre la dose a 25 mg/m<sup>2</sup>/die (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La somministrazione orale di tretinoina nell'animale ha evidenziato un basso grado di tossicità acuta in tutte le specie esaminate.

La sperimentazione animale mostra che in tutte le specie esaminate la tossicità acuta della tretinoina somministrata per via orale è bassa. Nel ratto dopo una somministrazione prolungata del farmaco, sono stati riscontrati una dissoluzione della matrice ossea dipendente dalla dose somministrata e dalla durata del trattamento, una diminuzione della conta eritrocitaria e alterazioni dovute a tossicità a livello renale e testicolare.

Nel cane sono stati principalmente osservati disturbi della spermatogenesi e iperplasia del midollo osseo.

I principali metaboliti della tretinoina (4-oxo-tretinoina, isotretinoina e 4-oxo-isotretinoina) sono meno efficaci della tretinoina nell'indurre la differenziazione di cellule leucemiche umane (HL-60).

Dagli studi di tossicità subcronica e cronica nei ratti risulta che la dose orale priva di effetto era pari o inferiore a 1 mg/kg al giorno; nel cane dosaggi giornalieri pari a 30 mg/kg sono associati a effetti tossici che comprendono riduzione ponderale ed alterazioni dermatologiche e a livello dei testicoli.

Gli studi relativi alla riproduzione, condotti su animali, hanno dimostrato che la tretinoina è teratogena.

Non vi sono evidenze sul potenziale mutageno della tretinoina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Cera gialla  
Olio di semi di soia idrogenato  
Olio di semi di soia parzialmente idrogenato  
Olio di semi di soia

#### Involucro della capsula:

Gelatina  
Glicerolo (E 422)  
Karion 83: Sorbitolo, Mannitolo, Amido (mais)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Ferro ossido rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

#### Flaconi:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di vetro ambrato contenenti 100 capsule.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Impiego e manipolazione: nessuna istruzione particolare.

Smaltimento: il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Flacone in vetro: A.I.C. n°029838024

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: ottobre 1996

Data dell'ultimo rinnovo: ottobre 2006

**1. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco