Human BioScience	FICHA TÉCNICA TRETINOÍNA 10 mg CÁPSULAS	CÓDIGO	5ATO01-TDS
		VERSIÓN	2.0
		PÁGINA	1 de 7

NOMBRE COMERCIAL	AXOPRIT®

1. GENERALIDADES

PRINCIPIO ACTIVO	Tretinoína (ácido transretinoico, ácido holo transretinoico -del inglés *All Trans Retinoic Acid, ATRA-).*			VIDA ÚTIL	2 años
FORMA FARMACÉUTICA	Cápsulas blandas	CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN	Cada cápsula blanda contiene: Tretinoína.....10 mg Excipientes.....c.s.p.		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral	LÍNEA DE TRATAMIENTO	Oncología, Hematología	CÓDIGO ATC	L01XX14
LISTA DE EXCIPIENTES	NE				
INCOMPATIBILIDADES	Ninguna conocida				
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C, protegido de la luz y la humedad.				

TIPO DE PRODUCTO	PRODUCTO ESTÉRIL	PRODUCTO IMPORTADO	ORIGEN
Medicamento de Control Especial ☐			
Medicamento Esencial ☐	Si ☐	Si √	Biológico ☐
Medicamento Vital No Disponible √	No √	No ☐	Químico √

2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja plegadiza con frasco x 100 capsulas blandas de color café.	CONTIENE INSERTO	Si √ No ☐
MATERIAL DE ENVASE	Frasco en polietileno de alta densidad con tapa de seguridad y sílica gel.		
MATERIAL DE EMPAQUE	Maule reverso blanco Cal. 16	DIMENSIONES (Largo x ancho x alto)	55 mm x 55 mm x 105 mm
MATERIAL DE EMBALAJE	Cartón corrugado.		
CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO	7709853701135	CUM	N.A.

Elaboró: Sandra Rivera Directora Técnica	Revisó: Elix Ramos Director Médico	Aprobó: Elix Ramos Director Médico
16/07/19	16/07/2019	16/07/2019

3. REGISTRO SANITARIO

No. REGISTRO SANITARIO	N.A.	MODALIDAD MEDICAMENTO VITAL NO DISPONIBLE	
FECHA VIGENCIA DEL REGISTRO	N.A.	Fabricar y Vender ☐ Importar y Vender √ Importar, Semielaborar y Vender ☐ Importar, Envasar y Vender ☐ Semielaborar y Vender ☐	
IMPORTADOR	HB Human BioScience S.A.S.		
TITULAR	N.A.	FABRICANTE / PAÍS	Eastern Healthcare /India

INDICACIONES	AXOPRIT® se utiliza en combinación con el trióxido de arsénico u otros quimioterapéuticos, en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA) en pacientes de nuevo diagnostico, recidivantes o refractarios a la quimiopterapia.
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	La selección del tratamiento de los pacientes con LPA varía en función del riesgo de recaída basado en el recuento de leucocitos y plaquetas al momento del diagnostico. El tratamiento de la LPA se divide en una fase de inducción, una de consolidación y una de mantenimiento. El tratamiento utilizado con mayor frecuencia en la inducción, ha sido la combinación de ATRA con una antraciclina, siendo la dosis de ATRA de 45 mg/m^2 de superficie corporal al día, dividida en dos tomas iguales. Esta dosis es la misma durante la fase de consolidación y la fase de mantenimiento, en caso de que esta ultima se realice (los pacientes de bajo riesgo, no reciben mantenimiento). Otro esquema utilizado en la fase de inducción es la combinación de ATRA con trióxido de arsenico. Para pacientes con alto riesgo de recaída de la enfermedad (conteo de glóbulos blancos mayor de 10.000/µL), es común utilizar combinación de ATRA con antraciclinas para la inducción y adición de citarabina a los ciclos de consolidación. Con respecto a la duración del tratamiento, se recomienda descontinuar el tratamiento con ATRA 30 días después de haberse alcanzado la remisión completa o 90 días después de haberse iniciado el tratamiento (lo que ocurra primero). La dosis optima de ATRA en niños no ha sido aun establecida, siendo aplicable el mismo régimen de tratamiento que para adultos y pudiéndose considerar la reducción a 25 mg/m^2 al día para disminuir la toxicidad. Los pacientes con hiperleucocitosis pueden recibir quimioterapia adicional al inicio del tratamiento de inducción. Pacientes con insuficiencia renal o hepática, deben recibir una dosis de 25 mg/m^2 al día como medida preventiva, al no contar con suficiente información del uso de ATRA en esta población.

	En caso de presentarse el síndrome de diferenciación severa (SD), debe considerarse la interrupción de AXOPRIT® y retomar su uso cuando los síntomas desaparezcan (ver advertencias y precauciones). Si se presenta hipertensión intracraneal/pseudotumor cerebral, se recomienda una reducción de la dosis de AXOPRIT®. En cuanto a la administración, se recomienda tomar AXOPRIT® durante las comidas o inmediatamente después.
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al principio activo. Embarazo y lactancia.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	AXOPRIT® se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las leucemias agudas. AXOPRIT® debe ser iniciado de manera inmediata en todos los casos en que exista sospecha de LPA pues es la mejor forma de disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas fatales en esos pacientes. Durante el tratamiento con AXOPRIT®, se debe contar con las medidas de apoyo para contrarrestar la coagulopatía asociada a la LPA; estas medidas incluyen el soporte transfusional con concentrados de plaquetas, y la administración de plasma o fibrinógeno para mantener los siguientes niveles: recuento de plaquetas ≥ 50.000/µL y fibrinógeno ≥ 200 mg/dl. Durante la fase de inducción y en particular en las primeras dos semanas de tratamiento, los recuentos plaquetarios y el fibrinógeno se medirán cada 6 horas. Se recomienda monitorear las pruebas de función hepática (bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina) dos o tres veces por semana durante el tratamiento, siendo el criterio de suspensión la elevación de mas de 4 veces el límite superior normal. Tan pronto como las bilirrubinas y/o la fosfatasa alcalina o transaminasas disminuyan, el tratamiento con AXOPRIT® puede reiniciarse a una dosis de 50 % de la dosis previa durante los primeros siete días y, si no se presenta nuevamente toxicidad, se puede aumentar a la dosis plena. Si se presenta nuevamente elevacion de las pruebas de funcion hepática, el medicamento debe ser suspendido definitivamente. *El Síndrome de diferenciación* o *Síndrome de ATRA*, se caracteriza por fiebre no explicada, aumento de peso, dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares bilaterales y el desarrollo de derrame pleural o pericárdico, asociado o no con leucocitosis. Puede desarrollarse además hipotensión y falla renal aguda. El diagnóstico de esta condición es fundamentalmente clínico y se requiere un alto nivel de sospecha. Dado que los síntomas no son específicos, la vigilancia diaria del peso en todos los pacientes tratados con ATRA o trióxido de arsénico y una exploración física diaria cuidadosa, puede permitir el diagnóstico en la mayoría de los casos. Las siguientes medidas son recomendaciones para el manejo del Síndrome de diferenciación: -Profilaxis: Prednisolona 0,5 mg/kg desde el día 1 hasta el final de la inducción. -Tratamiento. Dexametasona 10 mg IV cada 12 horas hasta la resolución de los síntomas y realice estudios no invasivos para descartar otros diagnósticos diferenciales.

	-Si no hay respuesta o el paciente presenta deterioro clínico severo, se debe suspender el tratamiento con ATRA y/o trióxido de arsénico hasta la resolución de los síntomas; una vez resueltos los síntomas, reiniciar el tratamiento al 50 % de la dosis durante siete días y en ausencia de deterioro, aumente a la dosis máxima. Durante el tratamiento combinado de ATRA y trióxido de arsénico se puede desarrollar leucocitosis. El tratamiento con hidroxiurea, está indicado en estos casos y debe ser suspendido cuando el recuento de leucocitos sea menor a 10 x 10^9/L. El ATRA puede causar pseudotumor cerebri, que es una hipertensión intracraneal benigna con edema cerebral, más común en pacientes menores de 20 años, cuyos síntomas son cefalea con náuseas, vómitos, alteraciones visuales y papiledema. Se recomienda una reducción de la dosis de ATRA a 25 mg/m^2 y además la administración de diuréticos, corticosteroides y analgésicos. En relación con la terapia de combinación de ATRA con trióxido de arsénico se observaron prolongaciones del QTc. Esto podría conducir a arritmias del tipo torsade de pointes que amenazan la vida. Para el diagnóstico precoz de la prolongación de la prolongación del QTc se recomienda un ECG previo y durante el tratamiento, especialmente para pacientes en los que existen factores de riesgo. Se han notificado casos de depresión y ansiedad en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo ATRA. Se debe por tanto monitorear a los pacientes en busca de signos de depresión para que reciban el tratamiento apropiado. Se debe tener precaución cuando se administre ATRA concomitantemente con medicamentos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, ácido aminocaproico o aprotina ya que se han observado, de manera muy poco frecuente, complicaciones trombóticas fatales durante el primer mes de tratamiento. El ATRA es teratogénico por lo que las pacientes deben utilizar un método anticonceptivo y realizarse la prueba de embarazo antes del tratamiento y durante el mismo.
4. DATOS CLÍNICOS	
INTERACCIONES	-Con otros retinoides: riesgo de síntomas sugestivos de hipervitaminosis A. -Con vitamina A: riesgo de síntomas sugestivos de hipervitaminosis para dosis diarias superiores a 10.000 UI. -Con tetraciclina: riesgo de hipertensión intracraneal. -Con medicamentos antifibrinolíticos: riesgo de trombosis. -Con medicamentos estimulantes o inhibidores de las enzimas hepaticas P450: posibles alteraciones de los parámetros farmacocinéticos, pudiéndo aumentar o disminuir la eficacia o toxicidad del ATRA. Entre los estimulantes están rifampicina, glucocorticoides, fenobarbital y pentobarbital. Entre los inhibidores se encuentran ketoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamilo, diltiazem y ciclosporina.
REACCIONES ADVERSAS	***Gastrointestinal*** -Muy frecuentes (10% o más): náuseas, dolor abdominal, vómitos, díarrea, estreñimiento, xerostomía, pancreatitis, queilitis. ***Respiratorio, torácico y mediastínico*** -Muy frecuentes (10% o más): insuficiencia respiratoria, sequedad nasal, asma, dolor torácico.

	Infección e infestación -Frecuencia no conocida: fascitis necrotizante. ***Piel y tejido subcutáneo*** -Muy frecuentes (10% o más): eritema, exantema, prurito, alopecia, sudoración. -Frecuencia no conocida: eritema nudoso, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet). ***Sistema nervioso*** -Muy frecuentes (10% o más): cefalea, aumento de la presión intracraneal, pseudotumor cerebral, parestesia, mareos. -Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular. ***Cardiovascular*** -Muy frecuentes (10% o más): arritmia, sofocos. -Frecuencia no conocida: infarto de miocardio, trombosis arterial, trombosis venosa que involucra diversos sitios (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal), vasculitis. ***Metabólico*** -Muy frecuentes (10% o más): disminución del apetito. -Frecuencia no conocida: hipercalcemia. ***Hematológico*** -Frecuencia no conocida: trombocitosis, leucocitosis, basofilia (con o sin hiperhistaminemia sintomática). ***Psiquiátrico*** -Muy frecuentes (10% o más): insomnio, ansiedad, depresión, estado de confusión. ***Musculoesquelético*** -Muy frecuentes (10% o más): dolor óseo. -Frecuencia no conocida: miositis. ***Hepático*** -Muy frecuentes (10% o más): aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa. ***General*** -Muy frecuentes (10% o más): escalofríos, malestar general ***Ocular*** -Muy frecuentes (10% o más): trastornos visuales, trastorno conjuntival. ***Oído*** -Muy frecuentes (10% o más): hipoacusia. ***Renal*** -Frecuencia no conocida: infarto renal. ***Sistema reproductivo y de la mama*** -Frecuencia no conocida: úlceras genitales.
USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	*Fertilidad* No hay estudios de fertilidad en humanos. *Mujeres en edad fértil* Las pacientes deben utilizar un método anticonceptivo y realizarse la prueba de embarazo antes del tratamiento y durante el mismo. *Embarazo y lactancia* ATRA es teratogénico. AXOPRIT® no debe usarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. La lactancia debe interrumpirse si se inicia tratamiento con AXOPRIT®.

SOBREDOSIS	Con sobredosis de AXOPRIT® se pueden presentar síngnos reversibles de hipervitaminosis A (cefalea, náuseas, vómitos, síntomas mucocutáneos). Aunque no hay un tratamiento especifico, es importante que el paciente sea atendido en un servicio de hematología.
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINARIAS	Los efectos sobre la capacidad de conducir o manipular maquinaria son moderados pues hay reportes clínicos de pacientes que presentaron mareos, trastornos visuales y cefalea con el uso de ATRA.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	El ATRA es un metabolito natural del retinol y pertenece al grupo de los retinoides, fármacos relacionados con la vitamina A que controlan el crecimiento celular normal, la diferenciación celular, la muerte celular durante el desarrollo embrionario y en determinados tejidos a lo largo de la vida. El efecto de los retinoides sobre las células está controlado por receptores que se encuentran en el núcleo de cada célula. Hay dos tipos principales de receptores nucleares de retinoides: receptores del acido retinoico (RAR) y receptores del retinoide X (RRX). El ATRA es un metabolito que activa a estos receptores, promoviendo la maduración celular (promoviendo el paso de promielocito a mielocito) e induciendo la apoptosis. En la leucemia promielocitica aguda, la maduración del promielocito esta bloqueda y no puede seguir la cadena de diferenciación mieloide debido a la fusión de una proteína llamada PML (iniciales de **Pro**Myelocytic **L**eukaemia) con el receptor nuclear alfa del acido retinoico (RARa). El ATRA revierte el efecto inhibitorio de PML-RARa.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	***Absorción*** El ATRA es bien absorbido con un 50% de biodisponibilidad. La absorción es afectada por el pH biliar y la composición grasa. El efecto de los alimentos sobre la absorción del ATRA no está claro, pero aumenta la biodisponibilidad de los retinoides. Por lo tanto, el ATRA debe administrarse con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1-2 horas. Hay una considerable variabilidad interpaciente e intrapaciente en el AUC y una variabilidad moderada en el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima después de la administración oral. ***Distribución*** El ATRA se distribuye rápida y extensamente en tejidos, con niveles altos en hígado, riñón, intestino; niveles intermedios en suero, glándulas suprarrenales; niveles bajos en testículos, almohadillas grasas. No se detectó ATRA en el liquido cefalo raquideo. Sobre el volumen de distribución no se encontró información. Unión a proteínas plasmáticas> 95% ***Biotransformación*** Principalmente por el citocromo hepático P450. El ATRA puede inducir su propio metabolismo, con niveles plasmáticos y AUC más bajos después de 2 a 6 semanas de tratamiento continuo. ***Excreción*** El 60 % se elimina vía renal como metabolitos formados por oxidación y glucuronidación y el 30% se elimina por las heces. El ATRA se isomeriza a ácido 13-cis retinoico y se oxida a 4-oxo-metabolitos los cuales tienen vidas medias mas prolongadas y pueden presentar cierta acumulación.

TOXICIDAD	La experimentación animal permitió demostrar la escasa toxicidad aguda del ATRA administrada por vía oral. La administración en ratas, durante un periodo más prolongado, produce disolución de la matriz ósea dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento, así como disminución del recuento de eritrocitos y alteraciones renales y testiculares. En perros se observaron trastornos de la espermatogénesis e hiperplasia de la médula ósea. Los estudios de toxicidad crónica y subcrónica indicaron que la dosis oral carente de efecto tóxico era ≤ 1 mg/kg/día en ratas y en perros, 30 mg/kg/día se asociaba a efectos como perdida de peso y alteraciones dermatológicas y testiculares. Los estudios sobre la función reproductora en animales han demostrado la actividad teratogénica del ATRA. No se han observado signos de mutagénesis.

6. DESCRIPCIÓN DEL ATC

Grupo anatómico: L = Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
Subgrupo terapéutico: L01 = Agentes antineoplásicos
Subgrupo farmacológico: L01X = Otros agentes antineoplásicos.
Subgrupo químico: L01XX = Otros agentes antineoplásicos.

7. OBSERVACIONES

NA