



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-50554595-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-50554595-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPAS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VESANOID / TRETINOINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA BLANDA, TRETINOINA (ACIDO HOLO-TRANS-RETINOICO) 10 mg; aprobado por Certificado N° 44.086.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOPAS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada VESANOID / TRETINOINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA BLANDA, TRETINOINA (ACIDO HOLO-TRANS-RETINOICO) 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-13390677-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-13390770-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.086, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-50554595-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.03.27 15:11:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.27 15:11:14 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Vesanoid

Tretinoína 10 mg

Cápsulas blandas

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera (o).
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente:

1. **QUÉ ES VESANOID Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
2. **QUÉ DEBE OBSERVAR ANTES DE TOMAR VESANOID**
3. **CÓMO DEBE TOMARSE VESANOID**
4. **CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
5. **CÓMO DEBE CONSERVARSE VESANOID**
6. **CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES VESANOID Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vesanoid contiene el principio activo tretinoína. La tretinoína pertenece a la clase de sustancias denominadas retinoides. Los medicamentos de esta clase de sustancias tienen una estructura similar a la de la vitamina A. Vesanoid se utiliza para tratar una determinada enfermedad de la sangre, la así denominada leucemia promielocítica aguda. El efecto de la tretinoína consiste en desacelerar el crecimiento de determinadas células sanguíneas enfermas.

2. QUÉ DEBE OBSERVAR ANTES DE TOMAR VESANOID

Vesanoid no debe tomarse si usted es alérgico a:

- Tretinoína o cualquiera de los demás componentes de este medicamento mencionados en la sección 6.
- Otras sustancias de la clase de los retinoides. Esto incluye la isotretinoína, la acitretina y el tazaroteno.
- Maníes o soja, ya que Vesanoid contiene aceite de soja.

Vesanoid no debe tomarse si:

- Está embarazada, planea estarlo o está en periodo de lactancia (véase la sección 2: "Embarazo, lactancia y fertilidad").
- Está tomando vitamina A, tetraciclinas o retinoides.

No tome este medicamento si se dan algunas de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Vesanoid.

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Vesanoid si:

- Tiene alguna otra enfermedad
- Ha sufrido alguna vez problemas psíquicos, como depresión, agresividad o cambios de humor, ya que tomar Vesanoid puede afectar a su estado de ánimo
- Padece alergias.
- Su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, ya que Vesanoid contiene sorbitol.

Si alguno de los puntos anteriores se aplica a usted (o si no está seguro), hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Vesanoid

Problemas psíquicos

Puede ser que no note algunos cambios en su estado de ánimo y comportamiento, por lo que es muy importante que comunique a sus amigos y familiares que este medicamento puede afectar a su estado de ánimo y comportamiento. Ellos pueden notar dichos cambios y ayudarle a identificar cualquier problema que deba consultar con su médico.

Preste atención a los efectos adversos importantes

Vesanoid puede causar los siguientes efectos adversos:

- Fuerte dolor de cabeza con náuseas y vómitos
- Dificultad para respirar
- Fiebre
- Sensación de mareos
- Dolor en el pecho o en la espalda

Preste atención a estos efectos adversos mientras esté tomando Vesanoïd. Encontrará más información en la sección 4: "Efectos adversos importantes". Su médico puede decidir cambiar la dosis o prescribir un medicamento adicional.

Niños

Actualmente existe información limitada sobre el efecto y la tolerancia de la tretinoína en los niños.

Toma de vesanoïd junto con otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando/utilizando, ha tomado/utilizado recientemente o tiene intención de tomar/utilizar cualquier otro medicamento. Esto también se aplica a los medicamentos sin receta y a las hierbas medicinales.

Esto es muy importante porque el uso de más de un medicamento al mismo tiempo puede aumentar o disminuir el efecto de los medicamentos. Por lo tanto, no debe tomar Vesanoïd junto con otros medicamentos a menos que haya informado a su médico y haya recibido su aprobación.

Durante el tratamiento con Vesanoïd no tome:

- tetraciclinas (un tipo de antibióticos)
- vitamina A
- dosis bajas de progestágenos para la anticoncepción ("minipíldora"). Si está utilizando dosis bajas de progestágenos para la anticoncepción, su médico le sugerirá que los deje y le prescribirá otro anticonceptivo oral.

El tratamiento con Vesanoïd requiere un cuidado especial si usted está recibiendo simultáneamente una terapia con:

- rifampicina y eritromicina (antibióticos)
- glucocorticoides (para alergias e inflamaciones)
- fenobarbital (para la epilepsia)
- pentobarbital (para el insomnio)
- antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol)
- inhibidores de la proteasa o macrólidos (por ejemplo, claritromicina)
- cimetidina (para las úlceras de estómago)
- verapamilo y diltiazem (para problemas de corazón o presión arterial alta)
- ciclosporina (después de un trasplante de órganos y médula ósea)
- ácido tranexámico, ácido aminocaproico y aprotinina (para reducir la hemorragia)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento

Antes de comenzar el tratamiento con Vesanoïd

Informe a su médico inmediatamente si:

- está embarazada
- sospecha que puede estar embarazada
- quiere quedar embarazada.

No debe quedar embarazada durante y hasta un mes (cuatro semanas) después de finalizar el tratamiento con Vesanoid. **Si se queda embarazada durante el tratamiento con Vesanoid, es muy probable que su bebé nazca con malformaciones graves.**

Durante el tratamiento con Vesanoid

- **Usted y su pareja deberían utilizar un método anticonceptivo eficaz y continuo (control de la natalidad) durante el tratamiento con Vesanoid y durante cuatro semanas después de dejar de tomar Vesanoid.** Su médico le indicará qué métodos anticonceptivos puede utilizar. Si está utilizando dosis bajas de progestágenos para la anticoncepción ("minipíldora"), su médico le sugerirá que las deje y le prescribirá otro anticonceptivo oral.
- Las mujeres que toman Vesanoid deben hacerse un test de embarazo cada mes durante el tratamiento con Vesanoid.
- **Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras toma Vesanoid.** Su médico le explicará cuál es el tratamiento adecuado para usted si está embarazada y tiene leucemia promielocítica aguda

No amamante a su bebé mientras esté tomando Vesanoid. Vesanoid pasa a la leche materna y, por lo tanto, podría dañar a su bebé.

Conducción y capacidad de utilizar máquinas

Su capacidad de reacción en el tránsito o para manejar maquinarias puede verse afectada durante el tratamiento con Vesanoid, especialmente si se siente mareado o tiene fuertes dolores de cabeza.

Vesanoid contiene aceite de soja, sorbitol y sodio.

Vesanoid contiene aceite de soja. Si es alérgico a los maníes o a la soja, no debe tomar este medicamento.

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

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

3. CÓMO DEBE TOMARSE VESANOID

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo haya indicado su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Qué cantidad hay que tomar

Dependiendo de la causa de su enfermedad, de su reacción al Vesanoid, de su peso y de su estatura, su médico le recetará la dosis adecuada para usted. No modifique la dosis prescrita por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si cree que el efecto de Vesanoid es demasiado fuerte o demasiado débil.

Adultos

La dosis diaria es de 45 mg/m² de superficie corporal y corresponde a aproximadamente 8 cápsulas divididas en 2 dosis únicas iguales.

Niños

La dosis diaria es de 45 mg/m² de superficie corporal dividida en 2 dosis únicas iguales. En el caso de los niños que padecen dolores de cabeza fuertes, debería considerarse una reducción de la dosis diaria a 25 mg/m².

Adultos con insuficiencia renal y/o hepática

La dosis diaria es de 25 mg/m² de superficie corporal dividida en 2 dosis únicas iguales.

El tratamiento con Vesanoid puede durar 3 meses o más. Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Vesanoid.

¿Cómo debe tomarse Vesanoid?

Tome las cápsulas enteras con un poco de agua, preferiblemente con las comidas o un poco después. No masticar las cápsulas.

Si ha tomado una cantidad de Vesanoid mayor de la que debería

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Si se olvida de tomar Vesanoid

Si se olvida de tomar una dosis, tome sus cápsulas tan pronto como sea posible e informe a su médico inmediatamente. No tome el doble de la cantidad si ha olvidado tomarla antes.

Si tiene alguna otra duda sobre cómo tomar este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este fármaco puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Además de los efectos deseados, durante el tratamiento se producen efectos adversos en casi todos los pacientes. Esto también se aplica si se toma Vesanoid correctamente.

Efectos adversos importantes

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos

- fiebre, especialmente junto con dificultades respiratorias, tos, mareos, dolor de pecho y de estómago
- dolor de cabeza intenso con náuseas y vómitos, dificultad para respirar, fiebre, sensación de mareo o dolor en el pecho o la espalda. Su médico puede decidir cambiar la dosis de su medicamento o recetar un medicamento adicional.
- dolores de estómago intensos que se extienden a la espalda (posible signo de pancreatitis)
- fiebre con manchas oscuras y abultadas en la piel, muy probablemente en la cara o en el cuello (posible signo del "síndrome de Sweet" o dermatosis neutrofílica febril aguda)
- hinchazón dolorosa en la pierna, dolor repentino en el pecho o dificultad para respirar (posible signo de un coágulo de sangre)
- dolor en el pecho que se irradia al brazo o al cuello (posible signo de un infarto cardíaco)
- visión doble y sensación de mareo, especialmente con náuseas y vómitos, zumbido en los oídos y dolor de cabeza (posible signo de aumento de la presión en la cabeza)
- dolor de cabeza o migraña sin fundamento, que puede incluir alteraciones de la visión (posible signo de un accidente cerebrovascular)

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- pérdida de cabello
- ritmo cardíaco irregular
- cambios en la visión y audición
- dolor de huesos o articulaciones, dolor de pecho o estómago
- erupción cutánea, picazón, enrojecimiento, descamación e inflamación de la piel
- piel seca, boca y nariz secas, labios hinchados, secos y agrietados
- dificultades respiratorias, p. ej. asma, que pueden empeorar (insuficiencia respiratoria)
- conjuntivitis o sequedad ocular, que puede causar problemas al usar lentes de contacto
- dificultad para dormir
- aumento de la sudoración
- dolor de cabeza o sensación de mareo
- sensación de cansancio, frío o malestar general
- sensación de confusión, miedo o depresión
- hormigueo o adormecimiento de las manos y los pies
- pérdida de apetito, náuseas y vómitos, malestar de estómago, dolor de estómago, pancreatitis, inflamación de los labios, vómitos, diarrea o estreñimiento
- alteraciones en la sangre (detectadas mediante análisis) tales como aumento de los niveles de transaminasas, creatinina sangre o grasas en la sangre (triglicéridos y colesterol).

No se conoce la frecuencia (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- úlceras en la zona genital
- infecciones bacterianas graves (fascitis necrotizante)
- problemas renales (infarto renal)

- inflamación de los músculos o de los vasos sanguíneos (vasculitis)
- nódulos rojos y dolorosos bajo la piel, probablemente en las piernas (eritema nodoso)
- pérdida de apetito, náuseas y vómitos, con dolores de cabeza, sensación de sueño o debilidad (posible signo de exceso de calcio en la sangre)
- otras alteraciones en la sangre (detectadas mediante análisis), tales como un exceso de plaquetas (trombocitosis), un cambio en el número de glóbulos blancos (basofilia) o un aumento de los niveles de histamina.

El aceite de soja puede provocar reacciones alérgicas en muy raras ocasiones

Comunicación de los efectos adversos

Si nota algún efecto adverso, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. Esto también se aplica a los efectos adversos que no se mencionan en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. CÓMO DEBE CONSERVARSE VESANOID

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en el envase y en la etiqueta. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

No conservar a más de 30 °C.

Mantenga el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad. Guarde el frasco en la caja exterior para protegerlo de la luz.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse del medicamento cuando deje de usarlo. De tal manera ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Vesanoid

El principio activo es la tretinoína. Cada cápsula blanda contiene 10 mg de tretinoína.

Los demás componentes del contenido de la cápsula blanda son cera de abeja amarilla; aceite de soja hidrogenado; aceite de soja parcialmente hidrogenado y aceite de soja (véase la sección 2).

Los demás componentes de la cubierta de la cápsula blanda son: gelatina; glicerol; Karion que contiene sorbitol (véase la sección 2), manitol y almidón (de maíz); y los colorantes dióxido de titanio; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro rojo.

Aspecto de Vesanoid y contenido del envase

Vesanoid se presenta en forma de cápsulas blandas de dos colores: amarillo anaranjado/marrón rojizo, en frasco de vidrio color ámbar con 100 cápsulas.

Fabricado para CHEPLAPHARM

Arzneimittel GmbH, Greifswald, Alemania

por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Alemania

Distribuido por Biopas Argentina S.A.



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-50554595- BIOPAS - inf pacientes - Certificado N44.086.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.06 09:02:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.06 09:02:31 -03:00

INFORMACIÓN PROFESIONAL

Vesanoid

Tretinoína 10 mg

Cápsulas blandas

Categoría

Inductor de la diferenciación

1. COMPOSICIÓN

Principio activo: ácido holo-trans-retinoico (tretinoína).

Forma farmacéutica: cápsula de 10 mg.

Excipientes: Contenido de la cápsula: cera de abeja amarilla 7,68 mg, aceite de soja hidrogenado 7,68 mg, aceite de soja parcialmente hidrogenado 30,72 mg, aceite de soja 107,92 mg. Cubierta de la cápsula: gelatina 72,29 mg, glicerol 85% 30,16 mg, Karion 83 (sorbitol 1,93 mg – 2,94 mg, manitol 0,14 mg – 0,34 mg, almidón hidrogenado hidrolizado 4,36 mg – 5,96 mg), dióxido de titanio 0,17 mg, óxido de hierro amarillo 0,51 mg, óxido de hierro rojo 0,43 mg.

2. INDICACIONES

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

Regímenes de tratamiento

La combinación de tretinoína con quimioterapia o trióxido de arsénico es conocida por aumentar la remisión hematológica en pacientes con casos de LPA confirmados genéticamente, es decir, los pacientes cuyos blastos albergan la t(15;17) por cariotipo o FISH o la fusión PML/RAR α detectada por PCR. Por lo tanto, la confirmación del diagnóstico genético es obligatoria. El tratamiento combinado con trióxido de arsénico ha mostrado ser una opción de tratamiento efectivo en pacientes de reciente diagnóstico de LPA y riesgo bajo-medio de recaída.

Sin embargo, como la LPA se caracteriza por un alto riesgo de muerte hemorrágica temprana, las recomendaciones actuales indican que el tratamiento temprano con tretinoína se inicie tan pronto como sea posible ante un caso de sospecha morfológica.

Para seleccionar la estrategia de tratamiento debe tenerse en cuenta el riesgo de recaída, indicado mediante recuento pre-terapéutico de glóbulos blancos (RGB) y el recuento de plaquetas (puntuación Sanz) con alto riesgo (RGB > 10 x 10⁹/L), el riesgo intermedio (RGB < 10 x 10⁹/L, recuento de plaquetas < 40 x 10⁹/L), y el bajo riesgo (RGB < 10 x 10⁹/L, recuento de plaquetas > 40 x 10⁹/L).

3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Para todas las fases de la terapia se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal, dividida en dos dosis iguales en pacientes adultos y de edad avanzada con LPA. Esto corresponde a una dosis de aproximadamente 8 cápsulas por paciente y día (cada cápsula contiene 10 mg de tretinoína).

Población pediátrica

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

Para niños es aplicable el mismo régimen de tratamiento que para adultos. La dosis óptima de tretinoína en población pediátrica no ha sido todavía establecida. La reducción de la dosis diaria a 25 mg/m² debe ser considerada particularmente en niños con graves reacciones adversas, como por ejemplo cefaleas rebeldes.

Pacientes de alto riesgo

Para pacientes con alto riesgo de recaída de la enfermedad según la puntuación Sanz (ver Indicaciones), una opción de tratamiento es la combinación triple de tretinoína, trióxido de arsénico y quimioterapia (antraciclinas) para la inducción de la remisión, seguida de consolidación con tretinoína y trióxido de arsénico.

Pacientes con hiperleucocitosis

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

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² de superficie corporal en estos pacientes.

Retraso, modificación y reinicio de la dosis de tretinoína

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

Si se produce hipertensión intracraneal/pseudotumor cerebral (ver Precauciones), debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

Forma de administración

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

La terapia de inducción deberá continuarse hasta alcanzar la remisión completa o hasta un máximo de 90 días.

Tras finalizar la fase de inducción, la terapia de consolidación se debe iniciar con la combinación de tretinoína/trióxido de arsénico o con tretinoína/régimen de quimioterapia con antraciclinas. Igual que para la terapia de inducción, durante la consolidación se recomienda la misma dosis de tretinoína de 45 mg/m² de superficie corporal divididos en dos tomas iguales para administración oral. Se deben realizar varios ciclos de terapia de consolidación con tretinoína. Las guías actuales recomiendan que los intervalos libres de tretinoína se incluyan después de la remisión y durante los ciclos de consolidación.

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

4. CONTRAINDICACIONES

Vesanoid está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tretinoína o a cualquiera de sus componentes, a retinoides, soja o maníes.

La tretinoína es teratogénica; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver Embarazo).

Está contraindicado el uso de tretinoína en combinación con vitamina A, tetraciclinas y retinoides (ver Interacciones).

5. PRECAUSIONES

La tretinoína sólo debe administrarse a pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas/oncológicas.

Durante el tratamiento con tretinoína deben mantenerse las medidas de apoyo para los pacientes con LPA, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

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

Síndrome de diferenciación/síndrome del ácido retinoico

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

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

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

Se debe iniciar de inmediato el tratamiento con dexametasona (10 mg intravenoso cada 12 horas durante 3 días como mínimo o hasta la resolución de los síntomas) en pacientes que presenten síntomas o signos tempranos de este síndrome.

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

Hiperleucocitosis

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

Pseudotumor cerebral

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

El uso concomitante de otros agentes conocidos por causar hipertensión intracraneal/pseudotumor cerebral puede aumentar el riesgo de esta enfermedad (ver interacción con otros medicamentos).

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

Población pediátrica

El pseudotumor cerebral (ver reacciones adversas) tiene una mayor incidencia en pacientes pediátricos que en adultos. Los datos de ensayos clínicos muestran una disminución de la incidencia del pseudotumor cerebral con el uso de una dosis menor de tretinoína, sin comprometer los resultados. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis a 25 mg/m² de superficie corporal en niños con graves reacciones adversas, como cefaleas rebeldes (ver posología).

Prolongación QTc

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

Hepatotoxicidad

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

Trastornos psiquiátricos

Se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo tretinoína. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar deterioro de la salud mental.

Otros

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

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

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

Embarazo y lactancia

La tretinoína es un retinoide, habiéndose observado efectos teratogénicos en humanos con este tipo de fármacos. En consecuencia, el tratamiento con tretinoína sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil si estas son informadas del riesgo de quedarse embarazadas durante el tratamiento con tretinoína. Las pacientes deben utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y realizarse pruebas de embarazo antes del tratamiento y a intervalos mensuales (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vesanoid sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es menor o moderada, especialmente si los pacientes presentan mareos o cefalea grave.

6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Todas las medidas que se comentan a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

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

Embarazo

La tretinoína es teratogénica. La tretinoína es un retinoide, habiéndose observado efectos teratogénicos en humanos con este tipo de fármacos.

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

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

Si Vesanoid se administra en las primeras etapas del embarazo, la paciente debe ser advertida del riesgo teratogénico de Vesanoid y del riesgo de malformación severa del feto.

Lactancia

La lactancia debe interrumpirse si se inicia el tratamiento con tretinoína

7. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Combinaciones contraindicadas (ver Contraindicaciones)

- Otros retinoides: riesgo elevado de síntomas sugestivos de hipervitaminosis A.
- Vitamina A: riesgo elevado de síntomas sugestivos de hipervitaminosis A para dosis diarias > 10.000 UI.
- Tetraciclinas: riesgo mayor de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral).

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

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la

cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumor cerebral, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente CYP3A4. La combinación con otros fuertes inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos. Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans-retinoico y tales compuestos exige precaución (ver Precauciones).

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre la tretinoína y la daunorrubicina, idarrubicina y el arabinósido de citosina (AraC).

8. REACCIONES ADVERSAS

Resumen

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas listadas en la siguiente tabla han sido comunicadas durante los estudios clínicos pivotaes y después de la primera autorización.

Las reacciones adversas se presentan por clasificación de órganos y frecuencia del sistema MedDRA (muy frecuente ($\geq 1/10$)). Las reacciones adversas notificadas después de la autorización también se incluyen en el cuadro bajo la categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción (Reacciones) adversa(s)
Infecciones e infestaciones	No conocida	Fascitis necrotizante
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	No conocida	Trombocitosis, leucocitosis, basofilia (con o sin hiperhistaminemia sintomática)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
	No conocida	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Estado de confusión, ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, aumento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral), mareo, parestesia
	No conocida	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	Muy frecuente	Trastornos visuales, trastorno conjuntival
Trastornos en el oído y laberinto	Muy frecuente	Hipoacusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Arritmia
	No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocos
	No conocida	Trombosis arterial, trombosis venosa que involucra diversos sitios (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal), vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Insuficiencia respiratoria, sequedad nasal, asma
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Xerostomía, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pancreatitis, quelitis
	Muy frecuente	Eritema, exantema, prurito, alopecia, sudoración

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	No conocida	Eritema nudoso, dermatosis neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor óseo
	No conocida	Miositis
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Infarto renal
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	No conocida	Úlceras genitales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Dolor torácico, escalofríos, malestar general
Investigaciones	Muy frecuente	Aumento de triglicéridos en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de colesterol en sangre, aumento de transaminasas
	No conocida	Aumento del nivel de histamina

La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de las reacciones adversas.

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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

9.1. Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: agente citostático diferenciados, código ATC: L01XF01

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

Mecanismos de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

Estudios *in vitro* con la tretinoína han demostrado una inducción de la diferenciación y una inhibición de la proliferación en las líneas celulares hematopoyéticas transformadas, incluidas las líneas celulares de la leucemia mieloide humana.

Eficacia clínica y seguridad

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

Tretinoína combinada con quimioterapia citotóxica

La combinación de tretinoína con antraciclina como quimioterapia ha sido investigada en varios ensayos clínicos con niños, adultos y pacientes de edad avanzada con LPA. Uno de los regímenes de tratamiento internacionalmente establecidos y aceptados es el protocolo AIDA2000. En este régimen, pacientes de reciente diagnóstico fueron tratados mediante terapia de inducción con tretinoína de 45 mg/m²/día hasta la remisión completa, durante un máximo de 45 días. Esto fue seguido de 3 ciclos de consolidación de 15 días de tratamiento, en los que la dosis era igual en cada uno. Durante la terapia de mantenimiento, se administró tretinoína cada 3 meses durante 15 días por un periodo de 2 años. Los pacientes recibieron un régimen diferente de quimioterapia, en función de su riesgo de recaída. Utilizando este enfoque de tratamiento, se logró una supervivencia total de 6 años del 87,4% y una supervivencia libre de enfermedad de 6 años del 85,6%. Estos datos están en línea con otros ensayos clínicos más amplios (LPA99 y LPA2005, APL2000, AMLCG2009) con tasas de remisión completas mayores al 90%, supervivencia total de 82 a 94% y supervivencia libre de enfermedad de 82 a 90%.

Tretinoína combinada con trióxido de arsénico

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

Población especial

Población pediátrica

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

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

Pacientes de edad avanzada

LPA es diagnosticada con menor frecuencia en pacientes de edad avanzada (pacientes de más de 60 años). Los pacientes de edad avanzada parecen al menos que responden a la terapia como lo hacen los pacientes más jóvenes, pero las tasas de respuesta y supervivencia son menores en este grupo de edad debido a una mayor incidencia de muertes tempranas y muertes en remisión cuando se usa el tratamiento convencional con tretinoína y quimioterapia. La mayor tasa de muertes tempranas en esta población se debe a mayores comorbilidades en comparación con las de los pacientes más jóvenes.

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

9.2. Farmacocinética

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

Absorción

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

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

Distribución

La tretinoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Tras alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas descienden con semivida media de eliminación de 0,7 horas. Después de una dosis única de 40 mg, las concentraciones plasmáticas vuelven a los niveles endógenos en un plazo de 7 a 12 horas. No se ha descrito acumulación tras la administración de dosis múltiples, y tampoco se produce retención de tretinoína en los tejidos corporales.

Biotransformación

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

La tretinoína es metabolizada por el CYP26A1 además del CYP3A4. Los compuestos que inhiben el CYP26A1, como el ketoconazol, podrían aumentar la exposición a la tretinoína. Todavía no se dispone de pruebas clínicas sobre la participación relativa de esta enzima en el metabolismo general de la tretinoína.

Eliminación

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

Insuficiencia renal y hepática

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

10. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

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

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

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

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

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

No se han observado signos de mutagénesis.

11. SOBREDOSIS

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

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

No existe tratamiento específico en caso de sobredosis, aunque es importante atender al paciente en un servicio de hematología.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

12. OBSERVACIONES

Almacenamiento

Frascos: deben mantenerse bien cerrados; protéjase las cápsulas de la luz; no conservar a una temperatura superior a 30 °C.

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad señalada con EXP en el envase exterior.

13. PRESENTACIÓN

Cápsulas de 10 mg 100

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de julio de 2022

Fabricado para CHEPLAPHARM

Arzneimittel GmbH, Greifswald, Alemania

por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Alemania

Distribuído por Biopas Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-50554595- BIOPAS - Prospecto - Certificado N44.086

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.06 09:02:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.06 09:02:22 -03:00