

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vesanoid 10 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active :

Une capsule molle contient 10 mg de trétinoïne (acide tout-*trans* rétinoïque, ATRA).

Excipients à effet notoire :

1 capsule molle contient 107,92 mg d'huile de soja.

1 capsule molle contient entre 1,93-2,94 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules ovales, bicolores orange-jaune/rouge-brun.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

En association avec le trioxyde d'arsenic ou une chimiothérapie, Vesanoid (trétinoïne) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) présentant un diagnostic récent, une rechute ou une résistance à la chimiothérapie (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Schémas thérapeutiques

On sait que la trétinoïne utilisée en association avec une chimiothérapie ou avec le trioxyde d'arsenic est efficace et qu'elle induit des taux très élevés de rémission hématologique chez les patients présentant une LAP génétiquement confirmée, c.-à-d. chez les patients dont les blastes portent la translocation t(15;17) détectée par caryotype ou à l'analyse de FISH, ou la fusion PML/RAR alpha détectée à la PCR. Une confirmation génétique du diagnostic est donc obligatoire. Le traitement combiné par trioxyde d'arsenic s'est avéré efficace chez les patients présentant un diagnostic récent de LAP de risque faible à intermédiaire. Néanmoins, étant donné que la LAP se caractérise par un risque élevé de décès prématuré de cause hémorragique, les recommandations actuelles imposent que le traitement par trétinoïne ne soit instauré dès que possible qu'en cas de suspicion morphologique.

La stratégie thérapeutique doit être déterminée en fonction du risque de rechute, lui-même déterminé sur base des nombres de globules blancs (GB) et de plaquettes mesurés avant le traitement (score de Sanz), avec un risque élevé ($GB > 10 \times 10^9/l$), un risque intermédiaire ($GB \leq 10 \times 10^9/l$, numération plaquettaire $\leq 40 \times 10^9/l$) et un risque faible ($GB \leq 10 \times 10^9/l$, numération plaquettaire $> 40 \times 10^9/l$).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour toutes les phases de la thérapie, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne totale de 45 mg/m² de surface corporelle, répartie en deux doses égales par voie orale, chez les patients adultes et âgés atteints de LAP. Cette dose correspond à environ 8 capsules par patient par jour (une capsule contient 10 mg de trétinoïne).

Population pédiatrique

Les données sont limitées sur la sécurité et l'efficacité de la trétinoïne chez les enfants. Chez les enfants, le même schéma thérapeutique que chez l'adulte est applicable. La dose pédiatrique optimale de trétinoïne n'a pas encore été établie. Afin de tenter de réduire la toxicité de la trétinoïne, la dose quotidienne administrée aux enfants peut être réduite à 25 mg/m². Envisager en particulier une réduction de la dose chez les enfants présentant des symptômes de toxicité tels que des céphalées intractables.

Patients présentant un risque élevé de rechute

Une option thérapeutique pour les patients présentant un score de Sanz évocateur d'un risque élevé de rechute de la maladie (voir rubrique 4.1) est la triple association de trétinoïne, trioxyde d'arsenic et chimiothérapie (anthracyclines) pour l'induction, suivie d'une consolidation par trétinoïne et trioxyde d'arsenic.

Patients ayant une hyperleucocytose

Les patients ayant une hyperleucocytose (voir rubrique 4.4) peuvent recevoir une chimiothérapie supplémentaire au tout début du traitement d'induction.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale

En raison des données limitées sur les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale, en guise de précaution, la dose doit être réduite à 25 mg/m².

Report, modification et réinstauration du traitement

En cas de syndrome de différenciation sévère (SD, voir rubrique 4.4), envisager une interruption temporaire du traitement par trétinoïne. Il peut s'avérer nécessaire de différer le traitement par trétinoïne pendant la phase symptomatique aiguë initiale, mais le traitement peut être réinstauré dès la résolution des symptômes.

En cas d'hypertension intracrânienne/de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4), il est recommandé de réduire la dose de trétinoïne.

Mode d'administration

Avaler les capsules entières avec de l'eau. Ne pas les mâcher. Il est recommandé de prendre les capsules pendant ou peu après un repas.

Le traitement d'induction doit se poursuivre jusqu'à l'obtention d'une rémission complète ou pendant maximum 90 jours.

À la fin de l'induction, une thérapie de consolidation doit être instaurée avec l'association trétinoïne/trioxyde d'arsenic ou avec un schéma thérapeutique à base de trétinoïne et d'anthracycline. La dose de trétinoïne recommandée pendant la consolidation est la même que pour la thérapie d'induction, c.-à-d. 45 mg/m² de surface corporelle, à répartir en deux prises équivalentes et à administrer par voie orale. Plusieurs cycles de consolidation par trétinoïne doivent être administrés. Les directives actuelles recommandent de respecter des pauses sans trétinoïne après la rémission et pendant les cycles de consolidation.

Si un traitement d'entretien est administré, la trétinoïne doit être utilisée à la même dose que pour les phases d'induction/de consolidation. Le schéma thérapeutique pour le traitement d'entretien doit inclure des pauses sans trétinoïne (« thérapie pulsée »), de même que pour la thérapie de consolidation.

Étant donné que les pratiques cliniques sont variables au sein de l'UE ou des centres nationaux, les directives/protocoles de pratique nationale/locale doivent être pris en compte.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la trétinoïne, aux autres rétinoïdes, au soja, aux cacahuètes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La trétinoïne est tératogène. Elle est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Association avec la vitamine A, les tétracyclines, les rétinoïdes (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La trétinoïne ne doit être administrée aux patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire que sous la surveillance étroite d'un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques/oncologiques.

Continuer d'assurer des soins de soutien adéquats chez les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (par exemple, prophylaxie des saignements et traitement rapide des infections) pendant le traitement par trétinoïne. Le bilan hématologique, les paramètres de la coagulation, les résultats des tests de fonction hépatique et les taux de triglycérides et de cholestérol doivent faire l'objet d'un contrôle fréquent.

Les mesures de soutien destinées à contrecarrer la coagulopathie associée à la LAP incluent la transfusion de plaquettes pour maintenir une numération plaquettaire > 30 à $50 \times 10^9/L$ et l'administration de plasma frais congelé ou de fibrinogène pour maintenir un taux de fibrinogène > 100 à 150 mg/dL. Ces valeurs doivent faire l'objet d'une surveillance quotidienne et les soins de soutien doivent se poursuivre pendant toute la phase d'induction, jusqu'à la disparition des signes cliniques et biologiques de la coagulopathie.

Syndrome de différenciation (désigné auparavant syndrome de l'acide rétinoïque)

Au cours des essais cliniques, une hyperleucocytose a été fréquemment observée, parfois associée au « syndrome de différenciation » (SD). Le SD potentiellement fatal a été rapporté chez de nombreux patients souffrant de leucémie aiguë promyélocytaire traités par trétinoïne (chez environ 26 % des patients au cours de certaines études cliniques), ou en association avec le trioxyde d'arsenic.

Le SD se caractérise par les symptômes suivants: fièvre, dyspnée, détresse respiratoire aiguë, infiltrats pulmonaires, hypotension, épanchements pleural et péricardique, œdème périphérique, prise de poids. Il peut évoluer en une insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire et multi-organique. Le SD avéré est une affection menaçant le pronostic vital. Le diagnostic et le traitement précoces du SD sont donc d'une importance primordiale. Le SD est fréquemment associé à une hyperleucocytose (voir « Hyperleucocytose »).

Une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) a été identifiée comme étant un facteur prédictif du SD. Les patients présentant une augmentation de l'IMC doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la thérapie, en particulier au niveau de la fonction respiratoire, de la diurèse et des taux de créatinine.

Un traitement par dexaméthasone (10 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant minimum 3 jours ou jusqu'à la résolution des symptômes) doit être immédiatement instauré chez les patients présentant des signes cliniques précoces du syndrome.

En cas de SD sévère, envisager une interruption temporaire du traitement par trétinoïne.

Hyperleucocytose

Les patients présentant une hyperleucocytose doivent être traités par une chimiothérapie à base d'une dose complète d'anthracycline. Un traitement immédiat est recommandé chez les patients présentant

une numération des globules blancs (GB) $\geq 5 \times 10^9/L$ au moment du diagnostic ou à tout moment de la thérapie.

L'utilisation d'hydroxyurée doit être envisagée pour traiter la leucocytose chez les patients traités par thérapie combinée de trétinoïne et trioxyde d'arsenic afin de maintenir le nombre de GB $< 10\,000/\mu L$.

Syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne

La trétinoïne peut induire une hypertension intracrânienne/un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne. Le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne est une hypertension intracrânienne bénigne se caractérisant par un œdème cérébrale et par l'absence d'une tumeur, et se manifestant par les symptômes suivants: céphalées, œdème papillaire, diplopie et une éventuelle altération de la conscience.

L'utilisation concomitante d'autres agents connus pour induire une hypertension intracrânienne/un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne pourrait augmenter le risque de cette affection (voir rubrique 4.5).

Si une hypertension intracrânienne/un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne survient, il est recommandé de réduire la dose de trétinoïne en complément de l'administration de diurétiques (acétazolamide), de corticostéroïdes et/ou d'analgésiques.

Population pédiatrique

La fréquence du syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.8) est plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Les données issues d'études cliniques révèlent une réduction de l'incidence du syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation d'une dose plus faible de trétinoïne, sans réduction de l'efficacité. Une réduction de la dose à 25 mg/m^2 doit donc être envisagée chez les enfants présentant des symptômes de toxicité tels que des céphalées intractables (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QTc

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été observés au cours de la thérapie combinée de trétinoïne et de trioxyde d'arsenic. Cet effet pourrait donner lieu à des arythmies potentiellement fatales de type torsades de pointes.

La surveillance de l'ECG avant et au cours du traitement est recommandée pour la prise en charge d'un allongement de l'intervalle QTc, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque.

Hépatotoxicité

Le risque d'hépatotoxicité augmente en cas de thérapie combinée par trétinoïne et trioxyde d'arsenic. La toxicité hépatique est principalement survenue pendant la première phase du traitement (thérapie d'induction) et se caractérise principalement par une augmentation des taux de transaminases. L'atteinte hépatique observée est réversible à l'arrêt du traitement par trioxyde d'arsenic et/ou trétinoïne.

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété et de changements de l'humeur ont été rapportés chez des patients traités par des rétinoïdes systémiques dont trétinoïne. Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de dépression. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter des signes éventuels de dépression et mettre en oeuvre un traitement approprié si nécessaire. La sensibilisation de la famille et des amis peut être utile pour détecter une détérioration éventuelle de la santé mentale.

Autres

Les cas de syndrome de Sweet ou de dermatose neutrophilique fébrile aiguë ont très bien répondu au traitement corticostéroïde.

Pendant le premier mois du traitement, il existe un risque de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) pouvant toucher tous les systèmes organiques (voir rubrique 4.8). La prudence est donc de rigueur chez les patients traités par l'association de trétinoïne et d'agents antifibrinolytiques tels que l'acide tranéxamique, l'acide aminocaproïque ou l'aprotinine (voir rubrique 4.5).

Étant donné qu'une hypercalcémie peut survenir pendant le traitement, les taux sériques de calcium doivent être surveillés.

Conseils aux femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6)

La trétinoïne est un rétinoïde et des effets tératogènes ont été observés chez l'être humain avec les médicaments rétinoïdes. Par conséquent, le traitement par trétinoïne ne doit être instauré chez les femmes en âge de procréer que si la patiente est informée sur les risques relatifs à la grossesse pendant un traitement par trétinoïne. La patiente doit utiliser une méthode contraceptive fiable et des tests de grossesse doivent être réalisés avant le traitement et chaque mois pendant le traitement.

Les préparations progestatives microdosées (« minipilule ») sont une méthode contraceptive inadéquate pendant le traitement par trétinoïne (voir rubrique 4.6).

Sorbitol

Ce médicament contient 1,93 à 2,94 mg de sorbitol par capsule molle.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par capsule molle, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées (voir également rubrique 4.3)

- + Autres rétinoïdes : risque de symptômes suggestifs d'une hypervitaminose A.
- + Vitamine A : risque de symptômes suggestifs d'une hypervitaminose A en cas d'administration de doses quotidiennes supérieures à 10 000 UI.
- + Tétracyclines : risque d'hypertension intracrânienne (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne).

L'effet des aliments sur la biodisponibilité de la trétinoïne n'a pas été défini. Étant donné que l'on sait que la biodisponibilité des rétinoïdes, en tant que classe, augmente en présence d'aliments, il est recommandé d'administrer Vesanoid pendant ou peu après un repas.

Étant donné que la trétinoïne est métabolisée par le système du cytochrome P450 hépatique, les paramètres pharmacocinétiques peuvent se modifier chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments qui sont également des inducteurs ou des inhibiteurs de ce système. Les médicaments généralement inducteurs des enzymes hépatiques du cytochrome P450 sont notamment la rifampicine, les glucocorticoïdes, le phénobarbital et le pentobarbital. Les médicaments généralement inhibiteurs des enzymes hépatiques du cytochrome P450 sont notamment le kétoconazole, la cimétidine, l'érythromycine, le vérapamil, le diltiazem et la ciclosporine. Une augmentation de la toxicité de la trétinoïne (p. ex. syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, hypercalcémie) a été signalée en cas d'administration concomitante d'antifongiques azolés (p. ex. fluconazole, voriconazole, posaconazole). Cela semble résulter d'une interaction pharmacocinétique impliquant principalement le CYP3A4. L'association avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase ou macrolides tels que la clarithromycine) peut également induire une toxicité de la trétinoïne. Une réduction de la dose de trétinoïne doit être envisagée si cela s'avère nécessaire.

Des cas de complications thrombotiques fatales ont été rarement signalés chez des patients recevant un traitement concomitant par trétinoïne et des agents antifibrinolytiques tels que l'acide tranéxamique,

l'acide aminocaproïque et l'aprotinine (voir rubrique 4.4). La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante de trétinoïne avec ces agents.

Il n'existe aucune donnée sur une éventuelle interaction pharmacocinétique entre la trétinoïne et la daunorubicine, l'idarubicine ou la cytarabine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La prise de toutes les mesures mentionnées ci-dessous doit être envisagée en fonction de la sévérité de la maladie et de l'urgence du traitement.

Fertilité

Aucune donnée disponible chez l'être humain.

Femmes en âge de procréer/Contraception des femmes

Le traitement par trétinoïne ne doit être instauré chez une femme en âge de procréer que si elle remplit toutes les conditions suivantes :

- La patiente a été informée par le médecin concernant les risques relatifs à une grossesse survenant pendant le traitement par trétinoïne et pendant le mois suivant son arrêt.
- La patiente accepte de se soumettre aux mesures contraceptives obligatoires. Il est absolument essentiel que chaque femme en âge de procréer sous trétinoïne utilise une méthode contraceptive fiable, sans interruption pendant toute la durée du traitement par trétinoïne et pendant le mois suivant son arrêt (voir rubrique 4.4).
- Des tests de grossesse doivent être réalisés chaque mois pendant le traitement.

Grossesse

La trétinoïne est tératogène (voir rubriques 4.3 et 5.3). La trétinoïne est un rétinoïde et des effets tératogènes ont été observés chez l'être humain avec les médicaments rétinoïdes.

Chez l'être humain, les données sont limitées concernant l'utilisation de trétinoïne chez la femme enceinte mais il existe un risque élevé de malformations sévères du fœtus, en particulier lorsque la trétinoïne est administrée pendant le premier trimestre de la grossesse.

Vesanoid ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre de la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant aucune contraception, à moins que la situation clinique de la femme (sévérité de l'affection de la femme, urgence du traitement) ne justifie le traitement avec la trétinoïne.

Si Vesanoid est administré en début de grossesse, la patiente doit être avertie du risque tératogène lié au traitement par Vesanoid et du risque de malformations sévères du fœtus.

Allaitement

Interrompre l'allaitement si le traitement par trétinoïne est instauré (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vesanoid a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier si les patients présentent des étourdissements ou des céphalées intenses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les patients traités par les doses journalières recommandées de trétinoïne, les effets indésirables les plus fréquents correspondent aux signes et symptômes du syndrome d'hypervitaminose A (comme c'est le cas pour d'autres rétinoïdes).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau suivant ont été rapportés au cours d'études cliniques pivots et après la commercialisation du médicament.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$)), selon la classification MedDRA. Les effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament sont également présentés dans le tableau dans la catégorie « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Fasciite nécrosante
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytose, leucocytose, basophilie (avec ou sans hyperhistaminémie symptomatique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Hypercalcémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	État confusionnel, anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, augmentation de la pression intracrânienne, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, étourdissements, paresthésies
	Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral
Affections oculaires	Très fréquent	Troubles de la vision, affections de la conjonctive
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très fréquent	Altération de l'audition
Affections cardiaques	Très fréquent	Arythmies
	Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde, myocardite, péricardite
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquence indéterminée	Thrombose artérielle, thrombose veineuse au niveau de sites variés (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, infarctus rénal), vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Insuffisance respiratoire, sécheresse nasale, asthme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, constipation, pancréatite, chéilite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythème, éruption, prurit, alopecie, hyperhidrose
	Fréquence indéterminée	Érythème noueux, dermatose neutrophilique fébrile aiguë (syndrome de Sweet)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur osseuse
	Fréquence indéterminée	Myosite
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Infarctus rénal
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Ulcération génitale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur thoracique, frissons, malaise
Investigations	Très fréquent	Augmentation des taux sanguins de triglycérides, augmentation des taux sanguins de créatinine, augmentation des taux sanguins de cholestérol,

		augmentation des taux de transaminases
	Fréquence indéterminée	Augmentation des taux d'histamine

La décision d'interrompre ou de poursuivre le traitement doit se prendre sur base d'une évaluation des bénéfices du traitement par rapport à la sévérité des effets indésirables.

Description d'effets indésirables spécifiques

Le syndrome de différenciation (auparavant connu sous le nom de « syndrome de l'acide rétinoïque ») peut être fatal et se caractérise par une fièvre, une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires, des épanchements pleuraux et péricardiques, une hypotension, un œdème, une prise de poids, une insuffisance hépatique, rénale et multi-organique. Le syndrome de différenciation est fréquemment associé à une hyperleucocytose. Voir rubrique 4.4 pour des informations sur la prévention et le traitement du syndrome de différenciation.

La leucocytose/l'hyperleucocytose sont des effets indésirables fréquemment liés au traitement de la LAP par la trétinoïne, et ces effets peuvent être associés à un syndrome de différenciation. Néanmoins, certains cas de leucocytose/hyperleucocytose ne sont pas associés à un syndrome de différenciation.

Au cours d'études cliniques, des fréquences plus élevées d'hyperleucocytose, d'allongement de l'intervalle QTc et d'effets hépatotoxiques ont été observées en cas de thérapie combinée de trétinoïne et de trioxyde d'arsenic, par comparaison à la thérapie combinée de la trétinoïne avec la chimiothérapie. Une toxicité hépatique survenait principalement pendant la première phase du traitement (thérapie d'induction) et se caractérisait principalement par une augmentation des taux de transaminases. Voir rubrique 4.4 pour dans informations sur les caractéristiques, la prévention et le traitement de l'hyperleucocytose, de l'allongement de l'intervalle QTc et des effets hépatotoxiques.

Térogénicité : voir rubrique 4.6.

Population pédiatrique

Les données de sécurité sont limitées sur l'utilisation de trétinoïne chez les enfants. Quelques cas de toxicité accrue ont été rapportés chez des enfants traités par trétinoïne, en particulier une fréquence plus élevée du syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
 Division Vigilance
 Boîte postale 97
 1000 BRUXELLES
 Madou
 Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de trétinoïne, des signes réversibles d'hypervitaminose A (céphalées, nausées, vomissements, symptômes cutanéomuqueux) peuvent apparaître.

La dose recommandée en cas de leucémie aiguë promyélocytaire correspond à un quart de la dose maximale tolérée chez les patients présentant une tumeur solide (dose maximale : 195 mg/m²/jour) et est inférieure à la dose maximale tolérée chez les enfants (60 mg/m²/jour).

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage, mais il est néanmoins important de traiter le patient dans un service spécialisé d'hématologie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, rétinoïdes pour les traitement du cancer, code ATC: L01XF01.

La trétinoïne est un métabolite naturel du rétinol et appartient à la classe des rétinoïdes, comprenant des analogues naturels et de synthèse.

Mécanisme d'action

Selon la classification FAB (*French-American-British*) des maladies hématologiques, la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est classée comme étant une forme M3 et M3v de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Le mécanisme d'action de la trétinoïne dans la LAP n'est pas totalement connu et peut être associé à une liaison spécifique de la trétinoïne à un récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (RAR), étant donné que le récepteur nucléaire alpha de l'acide rétinoïque (RARα) est altéré chez les patients atteints de LAP, par fusion avec une protéine appelée « PML ». L'administration de doses pharmacologiques de trétinoïne induit une dégradation protéolytique de la protéine chimérique PML/RARα, signe caractéristique de la LAP. Des analyses du transcriptome indiquent que la trétinoïne peut éliminer la protéine PML/RARα des promoteurs, ce qui restaure ainsi la fonction RARα de type sauvage et lève le bloc de la différenciation.

Effets pharmacodynamiques

Des études in vitro réalisées avec la trétinoïne ont démontré une induction de la différenciation des cellules et une inhibition de leur prolifération dans les lignées de cellules hématopoïétiques transformées, notamment les lignées cellulaires de la leucémie myéloïde humaine.

Efficacité et sécurité clinique

Chez des patients souffrant de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), la trétinoïne en association avec une chimiothérapie cytotoxique ou avec le trioxyde d'arsenic inhibe la prolifération des blastes promyélocytaires et induit leur différenciation. Ce type de traitement combiné permet d'obtenir des taux élevés de rémission complète et des taux faibles de rechute.

Trétinoïne en association avec une chimiothérapie cytotoxique

L'association de trétinoïne et d'une chimiothérapie à base d'anthracycline a été évaluée au cours d'études cliniques variées réalisées chez des patients adultes, pédiatriques et âgés atteints de LAP. Le protocole AIDA 2000 est l'un des schémas thérapeutiques internationalement reconnu et accepté. Au cours de ce schéma, des patients présentant un diagnostic récent ont été traités, dans le cadre d'une thérapie d'induction, par une dose de 45 mg/m²/jour de trétinoïne jusqu'à l'obtention d'une rémission complète, pendant maximum 45 jours. Cette phase d'induction était suivie de 3 cycles de traitement de consolidation de 15 jours, par une dose équivalente lors de chaque cure. Pendant le traitement d'entretien, la trétinoïne était administrée tous les 3 mois pendant 15 jours, pendant une durée de 2 ans. En fonction de leur risque de rechute, les patients recevaient un schéma différent de chimiothérapie. L'application de cette approche thérapeutique a permis d'obtenir un taux de survie globale à 6 ans de 87,4 % et un taux de survie sans maladie à 6 ans de 85,6 %. Ces données concordent avec les données d'autres études cliniques de plus grande envergure (études LPA99 et

LPA2005, APL2000, AMLCG2009), avec des taux de rémission complète $\geq 90\%$, des taux de survie globale de 82 à 94 %, et des taux de survie sans maladie (SSM) de 82 à 90 %.

Trétinoïne en association avec le trioxyde d'arsenic

L'association de trétinoïne et de trioxyde d'arsenic a été évaluée au cours de l'étude clinique APL0406. Au cours de cette étude de non-infériorité de phase III, multicentrique, prospective, randomisée et réalisée en ouvert, 276 patients présentant un diagnostic récent de LAP sans risque élevé de rechute (adultes âgés de 18 à 71 ans) ont été randomisés pour recevoir l'association trétinoïne/trioxyde d'arsenic (TOA) ou l'association trétinoïne/chimiothérapie. Une rémission complète a été obtenue chez 100 % des patients du bras trétinoïne/trioxyde d'arsenic et chez 97 % des patients du bras trétinoïne/chimiothérapie. Après un suivi d'une durée médiane de 40,6 mois, le taux de survie sans événement, l'incidence cumulative de rechute et le taux de survie globale à 50 mois chez les patients du bras trétinoïne/trioxyde d'arsenic par rapport à ceux du bras trétinoïne/chimiothérapie, étaient de respectivement 97,3 % contre 80 %, 1,9 % contre 13,9 % et 99,2 % contre 92,6 % ($p < 0,001$, $p = 0,0013$ et $p = 0,0073$, respectivement). En ce qui concerne les profils de sécurité des schémas thérapeutiques, chez les patients recevant l'association trétinoïne/trioxyde d'arsenic, les effets indésirables étaient principalement une augmentation fréquente des taux d'enzymes hépatiques, un allongement de l'intervalle QTc et une hyperleucocytose. Chez presque tous les patients, cette toxicité était réversible et pouvait être réduite par l'interruption temporaire du traitement et l'ajustement de la dose selon les recommandations du protocole, notamment l'administration d'hydroxyurée.

Populations particulières

Poluation pédiatrique

Chez les enfants, le traitement combiné par trétinoïne et chimiothérapie fournit des résultats comparables à ceux obtenus chez les adultes. Par exemple, par comparaison aux données issues des patients adultes de l'étude APL93, 576 patients dont 31 enfants présentant un diagnostic récent (5 %) ont été évalués et aucune différence n'a été observée entre les adultes et les enfants au niveau du taux de rémission complète, du taux de rechute à 5 ans, de la survie sans événement et de la survie globale, mais une survie significativement meilleure a été constatée chez les enfants après un ajustement des données sur base des numérations de globules blancs et de l'incidence de la variante microgranulaire M3 de LAP.

En termes de toxicité et par rapport aux adultes, une fréquence plus élevée d'hypertension intracrânienne bénigne a été observée chez les enfants et les adolescents. L'incidence diminue en cas d'utilisation d'une dose plus faible de trétinoïne.

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation de la trétinoïne en association avec le trioxyde d'arsenic au sein de la population pédiatrique.

Population gériatrique

Le diagnostic de LAP est moins fréquent chez les patients âgés (de plus de 60 ans). Les patients âgés semblent répondre au moins aussi bien au traitement que les patients plus jeunes, mais les taux de réponse et de survie sont plus faibles dans cette catégorie d'âge en raison d'une incidence plus élevée des décès prématurés et des décès survenant au cours d'une rémission lorsqu'on utilise le traitement conventionnel par trétinoïne et chimiothérapie. Le taux plus élevé de décès prématurés au sein de cette cohorte s'explique par les comorbidités plus importantes au sein de cette population, par comparaison aux patients plus jeunes.

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation de la trétinoïne en association avec le trioxyde d'arsenic au sein de la population âgée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La trétinoïne est un métabolite endogène de la vitamine A et est normalement présente dans le plasma.

Absorption

Après une administration orale, la trétinoïne est absorbée par voie digestive et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 3 heures chez des volontaires sains.

Les taux plasmatiques de trétinoïne présentent une grande variabilité inter- et intra-individuelle.

Distribution

La trétinoïne se lie fortement aux protéines plasmatiques. Après avoir atteint un pic, les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'élimination moyenne de 0,7 heure. Après l'administration d'une dose unique de 40 mg, les concentrations plasmatiques reviennent aux valeurs endogènes après 7 à 12 heures. Aucune accumulation n'est observée après l'administration de doses multiples et la trétinoïne ne s'accumule pas dans les tissus corporels.

Biotransformation

Pendant une administration continue, une diminution marquée des concentrations plasmatiques peut survenir, probablement suite à une induction enzymatique du cytochrome P450, ce qui augmente la clairance et diminue la biodisponibilité après l'administration de doses orales.

En plus d'être métabolisée par le CYP3A4, la trétinoïne l'est aussi par le CYP26A1. Les composés inhibant le CYP26A1, tels que le kétoconazole, pourraient induire une augmentation de l'exposition à la trétinoïne. Il manque encore des données cliniques sur l'implication relative de cette enzyme dans le métabolisme global de la trétinoïne.

Élimination

L'excrétion rénale des métabolites formés par oxydation et glucuroconjugaison est une voie principale d'élimination (60 %), tandis que 30 % sont excrétés par voie fécale. La trétinoïne (acide tout-*trans* rétinoïque) est isomérisé en 13-*cis*-acide rétinoïque, et oxydé en métabolites 4-oxo. Ces métabolites ont une demi-vie plus longue que la trétinoïne et ils peuvent subir une certaine accumulation.

Insuffisance rénale et hépatique

La nécessité d'adapter la posologie chez les patients ayant une dysfonction rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. Par mesure de prudence, la dose doit être réduite à 25 mg/m²/jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration orale de trétinoïne à des animaux a indiqué que le composé induisait une toxicité aiguë très faible dans toutes les espèces étudiées.

Des tests d'expérimentation animale ont révélé que, chez toutes les espèces étudiées, la toxicité aiguë de la trétinoïne administrée par voie orale est faible. Après une période d'administration plus longue, des rats ont présenté une dissolution de la trame osseuse, dépendante de la dose et de la durée du traitement, une diminution de la numération érythrocytaire et des effets toxiques au niveau rénal et testiculaire.

Les chiens ont principalement présenté des troubles de la spermatogenèse et une hyperplasie de la moelle osseuse.

Les principaux métabolites de la trétinoïne (4-oxo-trétinoïne, isotrétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) sont moins efficaces que la trétinoïne pour induire la différenciation des cellules leucémiques humaines (HL-60).

Des études de toxicité subchronique et chronique réalisées chez le rat ont indiqué que la dose orale sans effet toxique était égale ou inférieure à 1 mg/kg/jour ; chez le chien, l'administration de 30 mg/kg/jour était associée à la survenue d'effets toxiques, notamment une perte de poids et des anomalies dermatologiques et testiculaires.

Des études de reproduction réalisées chez l'animal ont démontré l'effet tératogène de la trétinoïne.

Aucun signe de mutagénicité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Cire d'abeille jaune

Huile de soja hydrogénée

Huile de soja partiellement hydrogénée

Huile de soja

Enveloppe de la capsule :

Gélatine

Glycérol (E 422)

Karion 83: sorbitol, mannitol, amidon (de maïs)

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre ambré contenant 100 capsules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utilisation et manipulation : Pas d'exigences particulières.

Élimination : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24

17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE185507 : 100 capsules en flacon

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02/09/1997
Date de dernier renouvellement : 30/09/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2023