

Vesanoid®

(tretinoína)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Cápsulas
10 mg

Antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Cápsulas de 10 mg em caixa com frasco contendo 100 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de **Vesanoid®** contém:

Princípio ativo: 10 mg de tretinoína (ácido all-trans-retinoico)

Excipientes: cera amarela, óleo de soja hidrogenado, óleo de soja parcialmente hidrogenado e óleo de soja, contidos em uma cápsula constituída por gelatina, glicerol, karion (sorbitol, manitol, amido), dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vesanoid® é indicado para indução da remissão em leucemia promielocítica aguda (LPA; classificação FAB LMA-M3). Pacientes não tratados anteriormente, bem como pacientes que apresentaram recidiva após quimioterapia padrão (antraciclina e citosina arabinosídeo ou tratamentos equivalentes) ou pacientes refratários a qualquer quimioterapia podem ser tratados com ácido all-trans-retinoico.

A associação de quimioterapia ao ácido all-trans-retinoico aumenta a duração da sobrevida e reduz o risco de recidiva, comparada à quimioterapia isolada. O tratamento de manutenção ainda está sendo pesquisado, mas foi relatada a perda da capacidade de resposta ao ácido all-trans-retinoico em pacientes mantidos somente com ácido all-trans-retinoico.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

A análise conjunta de três estudos clínicos mostrou que o número de pacientes que atingiram remissão completa após tratamento com **Vesanoid®** nas doses recomendadas de 45mg/m²/dia na maioria dos casos [25 mg/m²/dia em alguns casos], isoladamente ou em combinação com quimioterapia, tanto para pacientes tratados pela primeira vez quanto para pacientes que apresentavam recidiva da doença após quimioterapia prévia, variou entre 62% e 90%. Estes índices foram considerados dentro da faixa esperada após quimioterapia, relatada como sendo da ordem de 60% a 80%, e são compatíveis com outras informações da literatura. Além disso, a literatura refere que a duração da remissão completa com o tratamento combinado, pode variar entre 6 e 24 meses.

Referências bibliográficas

- 1.Fenaux P., Castaigne S, Dombrei H., et al. All-trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remission in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. Blood 80:2176-2181, 1992.
- 2.Fenaux P. and Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Leukemia Res. 15:655-657, 1991.
- 3.Warrell RP. Frankel SR., Miller WH., et al. All-trans retinoic acid for remission induction of acute promyelocytic leukemia (APL). Results of The New York Study. Abstract from the American Cancer Society of Hematology, pp1430, 1992.
- 4.Wiley JS. and Firkin FC. A phase I study of all-trans retinoic acid (ATRA) for remission induction of poor risk acute promyelocytic leukemia (APL). Abstract from the American Cancer Society of Hematology, Proceedings 1992, pp 436a.
- 5.Ohno R. et al. All-trans retinoic acid (ATRA) as a differentiation therapy for refractory acute promyelocytic leukemia (APL). Proc Am Assoc Cancer Res 33:234, 1992.

- 6.**Zhang F, Wu L., Li X., et al. Comparison of clinical observations between patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-transretinoic acid and chemotherapy. J Shanghai Second Med Univ. 6:83-87, 1992.
- 7.**Mulvey K., Dahut W., Frane J and Phares J. All-trans retinoic acid is effective induction therapy in de novo chemo-resistant acute promyelocytic leukemia. Abstract from the American Society of Hematology. Proc. 1992. pp108a, 1992.
- 8.**Degos L. All-trans retinoic acid (Ro 01-5488) / Acute Promyelocytic Leukemia. Expert Research Report nº B-159'764 Dated 28 May 93. Data on file F.Hoffman La Roche Ltd. - Basileia – Suíça.
- 9.**Fenaux P., Robert M-C., Castaigne S., et al. A multicenter, randomized trial evaluating the effects of all-trans retinoic acid in newly-diagnosed acute promyelocytic leukemia. Data on file F.Hoffman La Roche Ltd. - Basileia – Suíça.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido all-trans-retinoico é um metabólito endógeno do retinol e pertence à classe dos retinoides, que compreende análogos naturais e sintéticos. Estudos com o ácido all-trans-retinoico *in vitro* demonstraram indução de diferenciação e inibição de proliferação celular em linhagens de células hematopoiéticas transformadas, incluindo as linhagens de células leucêmicas mieloides humanas.

O mecanismo de ação na leucemia promielocítica aguda (LPA) não é conhecido, podendo ser devido a uma alteração na ligação do ácido all-trans-retinoico a um receptor de ácido retinoico (RAR) no núcleo celular, uma vez que o receptor do ácido retinoico é alterado pela fusão com a proteína chamada LPM.

Farmacocinética

O ácido all-trans-retinoico é um metabólito endógeno da vitamina A e se encontra normalmente presente no plasma. Doses orais do ácido all-trans-retinoico são bem absorvidas e concentrações plasmáticas máximas em voluntários saudáveis são obtidas após 3 horas. Ocorre ampla variação no próprio indivíduo e de paciente para paciente na absorção do ácido all-trans-retinoico. No plasma, o ácido all-trans-retinoico liga-se extensamente às proteínas plasmáticas. Após atingir o pico, as concentrações plasmáticas decrescem com uma meia-vida de eliminação média de 0,7 horas. Após dose única de 40 mg as concentrações plasmáticas retornam aos níveis endógenos após 7 a 12 horas.

Não se observou acúmulo após doses múltiplas. O ácido all-trans-retinoico não se acumula nos tecidos.

A excreção renal de metabólitos formados por oxidação e glucuronização é a principal via de eliminação (60%). O ácido all-trans-retinoico é isomerizado para ácido 13-cis-retinoico e oxidado para metabólitos 4-oxo. Esses metabólitos apresentam meia-vida mais longa que a do ácido all-trans-retinoico e pode ocorrer algum acúmulo.

Durante o tratamento contínuo pode ocorrer diminuição acentuada na concentração plasmática, possivelmente devida à indução enzimática pelo citocromo P450, que aumenta a depuração e diminui a biodisponibilidade após doses orais.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

A necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi pesquisada. Como medida de precaução, a dose deverá ser diminuída para 25 mg/m²/dia (vide item Posologia).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vesanoid® é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao ácido all-trans-retinoico ou a qualquer um dos seus componentes.

O uso de tretinoína em combinação com vitamina A é contraindicado (vide item “Interações Medicamentosas”).

Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

Lactação

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

A lactação deve ser interrompida se o tratamento com o ácido all-trans-retinoico for iniciado.

Gestação

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Todas as medidas abaixo relacionadas devem ser consideradas em relação à gravidade da doença e à urgência do tratamento.

O ácido all-trans-retinoico é teratogênico. Seu uso é contraindicado para mulheres grávidas e para mulheres que possam vir a engravidar durante ou até um mês após o término do tratamento, a menos que, devido à gravidade das condições da paciente e urgência do tratamento, o benefício do tratamento com ácido all-trans-retinoico prevaleça sobre o risco de anormalidades fetais. Para qualquer feto exposto, existe um risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada no caso de gravidez durante a administração do ácido all-trans-retinoico, independente da dosagem ou do tempo de tratamento. O tratamento com o ácido all-trans-retinoico somente deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar se forem seguidas todas as seguintes recomendações:

- A paciente deve ser informada por seu médico sobre o perigo de engravidar durante e após um mês do término do tratamento com o ácido all-trans-retinoico.
- A paciente deseja aderir e cumprir as medidas anticoncepcionais obrigatórias. É absolutamente essencial que toda mulher com potencial para engravidar que esteja prestes a iniciar o uso do ácido all-trans-retinoico, utilize um método de contracepção eficaz durante o tratamento e por até um mês após a interrupção do tratamento.
- Testes de gravidez devem ser realizados mensalmente durante o tratamento.

Apesar dessas precauções, caso ocorra gravidez na vigência do tratamento com o ácido all-trans-retinoico ou em até um mês após a sua interrupção, há um grande risco de malformação grave do feto, particularmente se o ácido all-trans-retinoico foi administrado durante o primeiro trimestre da gravidez.

ATENÇÃO: RISCO PARA MULHERES GRÁVIDAS. CAUSA GRAVES DEFEITOS NA FACE, NAS ORELHAS, NO CORAÇÃO E NO SISTEMA NERVOSO DO FETO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante os estudos clínicos observou-se frequentemente hiperleucocitose (75%), algumas vezes associada à “Síndrome do Ácido Retinoico” (SAR). A SAR foi relatada em muitos pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda (até 25% em alguns estudos clínicos) tratados com o ácido all-trans-retinoico.

Essa síndrome é caracterizada por febre, dispneia, desconforto respiratório agudo, infiltrados pulmonares, hipotensão, derrame pleural e pericárdico, edema, aumento do peso, insuficiência hepática, insuficiência renal e falência de múltiplos órgãos.

Essa síndrome está frequentemente associada à hiperleucocitose e pode ser fatal.

Para pacientes cursando com hiperleucocitose durante o uso de ácido all-trans-retinoico isolado, a SAR pode ser evitada pela adição de quimioterapia com antraciclina em dose plena ao regime com ácido all-trans-retinoico, baseado no número de leucócitos. As atuais recomendações terapêuticas são:

- Tratamento imediato dos pacientes que apresentem, ao diagnóstico ou a qualquer tempo, contagem de leucócitos $>5 \times 10^9/L$ com uma combinação de ácido all-trans-retinoico e quimioterapia.
- Adição de quimioterapia em doses plenas à terapia com ácido all-trans-retinoico em pacientes com contagem de leucócitos $<5 \times 10^9/L$ no dia 0 (zero) do tratamento com ácido all-trans-retinoico e se ocorrer aumento na contagem de leucócitos:
 - $\geq 6 \times 10^9/L$ a qualquer momento do dia 1 ao dia 6 do tratamento;
 - e/ ou $\geq 10 \times 10^9/L$ a qualquer momento do dia 7 ao dia 10 do tratamento;
 - e/ ou $\geq 15 \times 10^9/L$ a qualquer momento do dia 11 ao dia 28 do tratamento.
- Tratamento com dexametasona (10 mg a cada 12 horas por no máximo três dias ou até a resolução dos sintomas), se o paciente apresentar sinais clínicos precoces da síndrome.

Em caso de Síndrome do Ácido Retinoico moderada a grave, a interrupção temporária do tratamento com ácido all-trans-retinoico deve ser considerada.

Há risco de trombose (venosa e arterial) que pode envolver qualquer órgão ou sistema, durante o primeiro mês de tratamento (vide item Reações Adversas). Portanto, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com combinação

de **Vesanoid®** e agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico, ácido aminocaproico ou aprotinina (vide item Interações Medicamentosas).

O ácido all-trans-retinoico só deve ser utilizado em pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda (LPA) sob a supervisão cuidadosa de um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas/oncológicas.

Durante o tratamento com tretinoína deve ser mantido tratamento de suporte apropriado para os pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA), como por exemplo, profilaxia do sangramento e tratamento imediato para infecções. O perfil hematológico e de coagulação do paciente, bem como resultados dos testes de função hepática, níveis de triglicérides e colesterol devem ser monitorados frequentemente.

O ácido all-trans-retinoico pode causar hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral. A administração concomitante de outros agentes que sabidamente causam hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral, como as tetraciclínias, pode aumentar o risco de ocorrência desta condição.

Preparações com baixa dosagem de progesterona (“mini-pílulas”) podem ser um método inadequado de contraceção durante o tratamento com ácido all-trans-retinoico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

A habilidade de dirigir ou operar máquinas pode estar prejudicada em pacientes tratados com ácido all-trans-retinoico, particularmente se eles apresentarem tonturas ou cefaleia intensa. Portanto, durante o tratamento o paciente não deve dirigir ou operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que **Vesanoid®** possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como o ácido all-trans-retinoico é metabolizado pelo sistema P450 hepático, existe potencial para alteração dos parâmetros farmacocinéticos durante a administração concomitante de medicamentos que são também indutores ou inibidores desse sistema. Os medicamentos que geralmente induzem as enzimas hepáticas P450 incluem a rifampicina, glicocorticoides, fenobarbital e pentobarbital. Os medicamentos que geralmente inibem as enzimas hepáticas P450 são cetoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamil, diltiazem e ciclosporina. Não há dados que sugiram que a administração concomitante desses medicamentos aumente ou diminua a eficácia ou toxicidade do ácido all-trans-retinoico.

Não há dados sobre uma possível interação farmacocinética entre o ácido all-trans-retinoico e daunorrubicina e AraC.

Agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico, ácido aminocaproico e aprotinina: Casos de complicações trombóticas fatais foram relatados raramente em pacientes tratados concomitantemente com o ácido all-trans-retinoico e agentes antifibrinolíticos (vide item Advertências e Precauções). Portanto, deve-se ter cautela ao administrar o ácido all-trans-retinoico em conjunto com esses agentes.

Agentes conhecidos por causar hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral, tais como as tetraciclínias: O ácido all-trans-retinoico pode causar hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral. A administração concomitante de outros agentes que sabidamente causam hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral, como as tetraciclínias, pode aumentar o risco de ocorrência desta condição.

Associações medicamentosas contraindicadas (vide item Contraindicações).

Vitamina A: assim como ocorre com os outros retinoides, o ácido all-trans-retinoico não deve ser administrado em combinação com Vitamina A, uma vez que os sintomas de hipervitaminose A podem se agravar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o frasco de **Vesanoid®** bem fechado. Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e proteger da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Vesanoid® é uma cápsula oval e possui coloração laranja e marrom. O conteúdo interno da cápsula possui coloração amarela a amarela esverdeada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vesanoid® é uma cápsula e deve ser administrado por via oral. O efeito da ingestão de alimentos na biodisponibilidade do ácido all-trans-retinoico não foi caracterizado. Uma vez que, sabidamente, a biodisponibilidade dos retinoides, como classe, aumenta na presença de alimentos, recomenda-se que a tretinoína seja administrada durante ou logo após uma refeição.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

Recomenda-se uma dose diária total de 45 mg/m^2 de superfície corpórea dividida em duas doses iguais, por via oral, para pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda. Isto corresponde a aproximadamente 8 cápsulas diárias para um adulto.

O tratamento deve ser mantido durante 30 a 90 dias, até que se obtenha remissão completa.

Após remissão completa, deve ser iniciado imediatamente um esquema de quimioterapia de consolidação, incluindo antraciclina e citosina arabinosídeo, por exemplo, três séries em intervalos de 5 a 6 semanas.

Se houver remissão com ácido all-trans-retinoico isolado, não é necessário modificar as doses da tretinoína se ela for utilizada em associação com quimioterapia.

Pacientes idosos

Não há recomendações especiais para pacientes com idade ≥ 65 anos. Pacientes idosos devem ser tratados com a mesma dose recomendada para adultos mais jovens [45 mg/m^2].

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos devem ser tratados com a mesma dose recomendada para adultos [45 mg/m^2], a menos que apresentem sinais de toxicidade grave. A redução da dose deve ser particularmente considerada para crianças que apresentarem cefaleia intratável.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

O ácido all-trans-retinoico é metabolizado pelo sistema hepático P-450, e a eliminação dos metabólitos é realizada predominantemente por via renal. Porém, a necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática ou renal não foi pesquisada. Como medida de precaução, a dose deverá ser diminuída para $25 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em pacientes tratados com as doses diárias recomendadas do ácido all-trans-retinoico os efeitos adversos mais frequentes consistem de sinais e sintomas da síndrome da hipervitaminose A, que o ácido all-trans-retinoico compartilha com outros retinoides.

- **Pele:** xerodermia, eritema, exantema, prurido, sudorese e perda de cabelo. Ulceração genital e Síndrome de Sweet foram relatadas infrequentemente. Eritema nodoso foi relatado raramente.

- **Membranas mucosas:** queilite, xerostomia, secura do nariz, conjuntiva e outras membranas mucosas com ou sem sintomas inflamatórios.

- **Sistema nervoso central:** cefaleia, hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral (principalmente em crianças), febre, tremores, tontura, confusão, ansiedade, depressão, parestesias, insônia e mal estar.
- **Sistema neuro-sensorial:** distúrbios da visão e audição.
- **Sistema músculo-esquelético:** dor óssea e torácica. Miosite foi relatada raramente.
- **Trato gastrintestinal:** náusea, vômito, dor abdominal, constipação, diarreia, apetite diminuído e pancreatite.
- **Disfunções metabólicas, hepáticas e renais:** elevação de triglicérides, colesterol, transaminases (ALT, AST) e creatinina séricos. Foram relatados casos ocasionais de hipercalcemia.
- **Sistema respiratório:** dispneia, insuficiência respiratória, derrame pleural e síndrome semelhante à asma.
- **Sistema cardiovascular:** arritmias, ruborização e edema. Alguns casos de trombose (venosa e arterial) envolvendo vários locais (por exemplo: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e infarto renal) foram relatados infrequentemente (vide item “Advertências e Precauções”).
- **Hematológico:** trombocitose foi relatada raramente. Basofilia acentuada com ou sem hiper-histaminemia sintomática foi relatada raramente, principalmente em pacientes com uma variação rara de LPA associada com diferenciação basofílica.
- **Outros:** Vasculite, predominantemente envolvendo a pele, foi relatada raramente.

A decisão de interromper ou continuar o tratamento deve se basear na avaliação do benefício do tratamento em relação à gravidade dos efeitos colaterais.

- "Síndrome do Ácido Retinoico" em pacientes com leucemia promielocítica aguda: os sinais, sintomas e manifestações dessa síndrome potencialmente fatal, assim como a sua prevenção e tratamento foram descritos anteriormente (vide item “Advertências e Precauções”).

Há informações limitadas sobre a segurança do uso da tretinoína em crianças. Existem alguns relatos de aumento da toxicidade em crianças tratadas com tretinoína, particularmente aumento da incidência de pseudotumor cerebral.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose com ácido all-trans-retinoico, podem aparecer sinais reversíveis de hipervitaminose A (cefaleia, náusea, vômito, alterações nas mucosas e na pele). A dose recomendada em leucemia promielocítica aguda é de um quarto da dose máxima tolerada em pacientes portadores de tumores sólidos e abaixo da dose máxima tolerada em crianças. Não há tratamento específico no caso de superdose. No entanto, é importante que o paciente seja tratado em clínica especializada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS-1.0100.0535

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
Por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Alemanha

Registrado, Importado, embalado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro/RJ
CNPJ 33.009.945/0023-39 - Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289



www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ISPI 2.0D_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/11/2013	1008608/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2013	1008608/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2013	Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsulas de 10 mg em caixa com frasco contendo 100 cápsulas.
Não disponível	Não disponível	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não disponível	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não disponível	Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsulas de 10 mg em caixa com frasco contendo 100 cápsulas.

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde