



VESANOID®

Farmoquímica S/A

Cápsulas 10 mg



BULA PACIENTE

Vesanoid®

tretinoína

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:

tretinoína (ácido all-trans-retinoico).....10 mg;

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 AO PACIENTE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente ao **Vesanoid®** (tretinoína). Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Vesanoid® é indicado para indução da remissão em leucemia promielocítica aguda (tipo de câncer da medula óssea e do sangue).

Podem ser tratados com ácido all-trans-retinoico tanto pacientes que ainda não receberam nenhum tratamento para esta doença quanto pacientes que apresentaram recaída após quimioterapia padrão (antraciclina e citosina arabinosídeo ou tratamentos equivalentes) ou pacientes resistentes a qualquer quimioterapia.

A associação de quimioterapia ao ácido all-trans-retinoico aumenta a 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Vesanoid[®] contém em sua formulação uma substância derivada da vitamina A, a tretinoína. Deve ser usado somente para o tratamento de leucemia promielocítica aguda.

Estudos com a tretinoína demonstraram sua ação sobre as células sanguíneas, incluindo as células da leucemia mieloide humana. **Vesanoid**[®] começa a agir logo após sua administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **Vesanoid**[®] nas seguintes condições:

- hipersensibilidade conhecida ao ácido all-trans-retinoico ou a qualquer um dos componentes desse medicamento
- o uso do ácido all-trans-retinoico em combinação com vitamina A é contraindicado. Você deve informar ao seu médico se estiver fazendo uso da vitamina A antes do início do tratamento com **Vesanoid**[®]

Gravidez e amamentação

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

Vesanoid[®] é teratogênico, isto é, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou até um mês após sua interrupção. 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 médico chegue à conclusão de que o benefício do tratamento com ácido all-trans-retinoico possa ser maior que o risco de anormalidades fetais. Em caso de gravidez durante o uso do medicamento, existe um risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada, independente da dose utilizada ou do tempo de tratamento. O tratamento com o ácido all-trans-retinoico somente deve ser iniciado em mulheres com possibilidade de engravidar se ela concordar em seguir 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 possibilidade de engravidar e que vai 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 durante o 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 a paciente tomou o ácido all-trans-retinoico no primeiro trimestre da gravidez. Você deve informar ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou no mês seguinte após o término do tratamento.



Vesanoid[®] pode passar para o leite materno e por este motivo, se você estiver amamentando deve suspender o aleitamento no início do tratamento com **Vesanoid**[®]. Informe seu médico se você estiver amamentando antes de iniciar o tratamento com **Vesanoid**[®].

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Precauções e advertências

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

Durante estudos clínicos foi frequentemente observado (75%) aumento exagerado dos glóbulos brancos no sangue (responsáveis pela proteção do corpo contra infecções), algumas vezes associado com a “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.

A SAR é caracterizada por febre, dispneia (dificuldade para respirar), desconforto respiratório agudo, infiltrados pulmonares, hipotensão (queda de pressão), derrame pleural e no pericárdio (acúmulo de líquido entre as membranas que envolvem os pulmões e o coração), edema (inchaço), aumento do peso, insuficiência hepática, insuficiência renal e falência de múltiplos órgãos. Essa síndrome está frequentemente associada à hiperleucocitose e pode ser fatal.

Para os pacientes com número exagerado dos glóbulos brancos ao receber ácido all-trans-retinoico isoladamente, a SAR pode ser evitada pela adição de quimioterapia com antraciclinas ao tratamento com ácido all-trans-retinoico baseado no número de glóbulos brancos. Se você apresentar essa síndrome, seu médico saberá qual é a recomendação atual nesses casos. O tratamento poderá incluir a combinação de **Vesanoid**[®] com outros medicamentos em diversos esquemas de doses e com duração de tratamento variável. Em caso de dúvida, converse com o seu médico.

Em caso de SAR moderada e grave a interrupção temporária do tratamento com ácido all-trans-retinoico poderá ser considerada.

- Há risco de trombose (obstrução por coágulos nas veias e artérias), que pode envolver qualquer sistema corpóreo, durante o primeiro mês de tratamento. Portanto, a combinação de **Vesanoid**[®] e agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico, ácido aminocaproico ou aprotinina (vide item “Principais Interações Medicamentosas”), deve ser usada com cautela.

Durante o tratamento com **Vesanoid**[®] seu médico estará atento em relação a alguns problemas que poderão ocorrer, como sangramentos e infecções, e adotará as condutas recomendadas nesses casos. Você deverá fazer alguns exames de laboratório, incluindo, exames de sangue, como hemograma completo, teste de coagulação do sangue, testes da função hepática (fígado), níveis de triglicérides e colesterol.

O ácido all-trans-retinoico pode causar hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral (aumento da pressão dentro da cabeça como ocorre na presença de tumores cerebrais). A administração concomitante de outros agentes que sabidamente



causam hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral, como as tetraciclina, pode aumentar o risco de ocorrência desta condição (vide item “Principais interações medicamentosas”).

- Pílulas contraceptivas com baixa dosagem de progesterona (“mini-pílulas”) podem não ser adequadas como método para evitar a gravidez durante o tratamento com ácido all-trans-retinoico.

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:

Você não deverá dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com **Vesanoid®**, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Até o momento, não há informações de que **Vesanoid®** possa causar doping. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas

Assim como ocorre para muitos medicamentos, existe a possibilidade do ácido all-trans-retinoico sofrer interferência ou interferir na ação de outros medicamentos. Seu médico saberá reconhecer situações em que isso pode ser importante, como por exemplo:

- Com medicamentos que interferem na coagulação do sangue (agentes antifibrinolíticos, inibidores da coagulação sanguínea, como o ácido tranexâmico, ácido aminocaproico e aprotinina). Casos de complicações trombóticas fatais foram relatados raramente, em pacientes tratados ao mesmo tempo com ácido all-trans-retinoico e agentes antifibrinolíticos.
- Com medicamentos que também possam causar aumento da pressão dentro da cabeça/pseudotumor cerebral como as tetraciclina.
- Com a Vitamina A, pois os sintomas de hipervitaminose A (excesso de vitamina A) podem ser agravados.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Você deve conservar o frasco de **Vesanoid®** bem fechado, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegê-lo da luz.

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.

Característica físicas e organolépticas

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.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

Vesanoid® deve ser administrado por via oral. Recomenda-se que **Vesanoid®** seja administrado junto com a refeição ou logo após, porque os alimentos melhoram a absorção deste medicamento.

A dose de **Vesanoid®** deve ser calculada por seu médico. Habitualmente a dose recomendada é de aproximadamente 8 cápsulas diárias para um adulto [45 mg/m²]. A dose para crianças é variável, dependendo do peso e altura, e de eventuais efeitos colaterais que possam aparecer. O médico poderá reduzir a dose para crianças com cefaleia intratável (dor de cabeça) e para pessoas com insuficiência hepática (funcionamento inadequado do fígado) e/ou renal (funcionamento inadequado dos rins).

O tratamento deve ser continuado por 30 a 90 dias até que se obtenha remissão (diminuição dos sintomas) completa da doença.

Após remissão completa, seu médico poderá iniciar um esquema de quimioterapia de consolidação incluindo antraciclina e citosina arabinosídeo; por exemplo, três séries em intervalos de 5 a 6 semanas. Se houve remissão com **Vesanoid®** isolado, não é necessário modificar as doses da tretinoína se ela for utilizada com quimioterapia.

Posologia

Pacientes idosos

Se você tem 65 anos ou mais, não há recomendações especiais de dose para você. Você deve ser tratado com a mesma dose que é recomendada para adultos jovens [45 mg/m²].

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos devem ser tratados com a mesma dose recomendada para adultos [45 mg/m²], a menos que apresentem sinais de toxicidade grave. A redução da dose deve ser particularmente considerada para crianças que apresentarem cefaleia intratável.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar as cápsulas de **Vesanoid®**, você deve tomá-las com uma refeição, assim que você se lembrar.



Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Vesanoid® ocasiona, em geral, vários efeitos colaterais, que exigem acompanhamento médico permanente.

- **Pele:** secura, eritema (vermelhidão), exantema (erupção generalizada de pele), prurido (coceira), sudorese (transpiração excessiva) e perda de cabelo. Ulceração genital e Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda) foram relatadas infreqüentemente. Eritema nodoso (nódulos dolorosos sob a pele) foi relatado raramente.

- **Membranas mucosas:** queilite (ressecamento dos lábios), secura da boca, nariz, conjuntiva e outras membranas mucosas com ou sem sintomas inflamatórios.

- **Sistema nervoso central:** cefaleia (dor de cabeça), hipertensão intracraniana/pseudotumor cerebral (aumento da pressão dentro da cabeça como ocorre na presença de tumores cerebrais), principalmente em crianças, febre, tremores, tontura, confusão, ansiedade, depressão, parestesias (formigamento, dormência), insônia e mal-estar.

- **Sistema neuro-sensorial:** distúrbios da visão e audição.

- **Sistema músculo-esquelético:** dor óssea e torácica. Miosite (inflamação muscular) foi relatada raramente.

- **Trato gastrintestinal:** náusea, vômito, dor abdominal, constipação (prisão de ventre), diarreia, apetite diminuído e pancreatite (inflamação do pâncreas).

- **Disfunções metabólicas, hepáticas e renais:** elevação de triglicérides, colesterol, transaminases (ALT, AST) e creatinina séricos. Foram relatados casos ocasionais de hipercalcemia (aumento de cálcio no sangue).

- **Sistema respiratório:** dispneia (dificuldade para respirar), insuficiência respiratória, derrame pleural (acúmulo de líquido entre as membranas que revestem o pulmão, popularmente chamado de “água no pulmão”) e síndrome semelhante à asma.

- **Sistema cardiovascular:** arritmias, ruborização e edema (inchaço). Alguns casos de trombose (venosa e arterial) envolvendo vários locais (por exemplo: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e infarto renal) foram relatados infreqüentemente (vide item “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

- **Hematológico:** trombocitose (aumento do número de plaquetas) foi relatada raramente. Basofilia (aumento dos basófilos - um tipo de glóbulos brancos) acentuada com ou sem hiper-histaminemia (aumento da histamina) sintomática foi relatada raramente, principalmente em pacientes com uma variação rara de LPA associada com diferenciação basofílica.



- **Outros:** Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), 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.

Se você apresentar ao mesmo tempo, febre, dificuldade para respirar, desconforto respiratório agudo, queda de pressão, sensação de opressão no peito e inchaço você poderá estar apresentando uma condição chamada “Síndrome do Ácido Retinóico” (SAR), que requer cuidados médicos imediatos, e se não for convenientemente tratada, pode ser fatal (vide item: O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Teratogenicidade: vide item “Quando não devo usar este medicamento?”.

- ***Corpo como um todo:** hemorragia (sangramento) (60%), infecção (58%), coagulação intravascular disseminada (um tipo de distúrbio da coagulação do sangue) (26%), mialgia (dor muscular) (14%), dor no flanco (dor na lateral do corpo) (9%), celulite (8%), desequilíbrio hídrico (6%), palidez (6%), distúrbios linfáticos (6%), acidose (acidez do sangue) (3%), hiponatremia (redução de sódio) (3%) e ascite (barriga d'água) (3%).

- ***Disfunções do sistema urinário:** insuficiência renal (redução da função dos rins) (11%), falência renal aguda (redução rápida da função dos rins) (3%), disúria (dificuldade para urinar) (9%), aumento da frequência de micção (aumento da frequência de urinar) (3%), necrose tubular renal (relacionada à redução da função dos rins) (3%) e hiperplasia prostática (aumento da próstata) (3%).

- ***Sistema cardiovascular:** hipotensão (pressão baixa) (14%), hipertensão (pressão alta) (11%), flebite (inflamação da veia) (11%), insuficiência cardíaca (6%) e, para 3% dos pacientes, ocorreram parada cardíaca, cardiomegalia (aumento no tamanho do coração), sopro cardíaco, isquemia (diminuição do fluxo de sangue), acidente vascular cerebral (derrame), miocardite (inflamação do músculo do coração), pericardite (inflamação da bolsa que envolve o coração), hipertensão pulmonar (dificuldade da passagem do sangue pelo pulmão) e cardiomiopatia secundária (doença do músculo do coração).

- ***Sistema nervoso central e periférico:** hemorragia cerebral (9%), agitação (9%), alucinações (6%) e, para 3% dos pacientes, ocorreram alteração na marcha (caminhada), agnósia (dificuldade de reconhecer ou identificar objetos), afasia (dificuldade de falar e escrever), *flapping*, (tremor nas mãos), edema cerebelar (inchaço no cerebelo), desordens cerebelares (doenças do cerebelo, uma parte do cérebro), convulsões, coma, depressão do sistema nervoso central, disartria (dificuldade de falar), encefalopatia (comprometimento cerebral), paralisia facial, hemiplegia (paralisação de um lado do corpo), hiporreflexia (diminuição dos reflexos), hipotaxia (dificuldade para caminhar), ausência de reflexo à luz, reações neurológicas, distúrbios da medula espinhal, fraqueza nas pernas, inconsciência, demência, esquecimento, sonolência e fala lentificada.



- ***Sistema neuro-sensorial:** desordens oculares (diminuição da acuidade visual, defeitos no campo visual), dor de ouvido foi reportada por 23% dos pacientes e perda auditiva (inclusive perda irreversível da audição em menos de 1% dos casos).

- ***Sistema respiratório:** distúrbios do trato respiratório superior (63%), pneumonia (14%), estertor (ruídos na respiração) (14%), sibilância expiratória (chiados no peito ao soltar o ar) (14%), infiltração pulmonar (6%), edema pulmonar (presença indevida de líquidos no pulmão) (3%), edema de laringe (3%) e doença pulmonar não especificada (3%).

- ***Trato gastrointestinal:** hemorragia gastrointestinal (34%), dispepsia (indigestão gástrica) (14%), distensão abdominal (inchaço na região abdominal) (11%), hepatoesplenomegalia (aumento do tamanho do fígado e do baço) (9%), hepatite (3%), úlcera (3%) e desordens hepáticas não especificadas (3%).

*Tais reações adversas foram inseridas mediante solicitação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, utilizando como referência texto de bula emitido pela empresa *Barr Laboratories Inc.* disponível no DailyMed.

As informações sobre a segurança do uso da tretinoína em crianças são limitadas. Houve alguns relatos de aumento da toxicidade em crianças tratadas com tretinoína, particularmente pseudotumor cerebral (aumento da pressão dentro da cabeça, simulando um tumor cerebral).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Em caso de superdosagem com o uso de **Vesanoid®**, podem aparecer sinais reversíveis de hipervitaminose A (dor de cabeça, 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 uma superdose. No entanto, é importante que o paciente seja tratado em uma clínica especializada.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

MS: 1.0390.0198

Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos - CRF-RJ nº 4499

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH

Eberbach - Alemanha

Embalado por:

Cenexi S.A.S.

Fontenay-Sous-Bois - França

Importado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 22775-056

CNPJ: 33.349.473/0001-58

Indústria brasileira





Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/05/2018.