

tretinoína

Antineoplásico**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Vesanoid®**Nome genérico:** tretinoína**Forma(s) farmacêutica(s), via(s) de administração e apresentação(ões)**

Cápsulas de 10 mg - caixas com frasco contendo 100 cápsulas

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**Composição***Ingrediente ativo:* ácido all-trans-retinóico (tretinoína).*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**

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Vesanoid® contém em sua formulação uma substância derivada da vitamina A, a tretinoína, e deve ser usado somente para o tratamento de leucemia promielocítica aguda. Estudos com a tretinoína demonstraram ação sobre as células sanguíneas, incluindo a linhagem de células leucêmicas mielóides humanas. O medicamento começa a agir logo após sua administração.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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 que são refratários a qualquer quimioterapia podem ser tratados com ácido all-trans-retinóico. A associação de quimioterapia ao ácido all-trans-retinóico aumenta a sobrevida e reduz o risco de recidiva comparada à quimioterapia isolada. O tratamento de manutenção está ainda sendo pesquisado, mas foi relatada a perda da capacidade de resposta ao ácido all-trans-retinóico entre os pacientes mantidos somente com ácido all-trans-retinóico.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO**Contraindicações**

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

O ácido all-trans-retinóico é contraindicado durante a gravidez e amamentação (vide item *Gravidez e Amamentação*), pois pode causar danos à criança.

O uso do ácido all-trans-retinóico em combinação com vitamina A é contraindicado (vide item *Interações medicamentosas*).

Precauções e Advertências

Durante estudos clínicos foi freqüentemente observado (75%) aumento exagerado dos glóbulos brancos no sangue, algumas vezes associado com a “Síndrome do Ácido Retinóico” (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-retinóico.

Essa síndrome é caracterizada por febre, dificuldade para respirar, desconforto respiratório agudo, hipotensão, derrame pleural e do pericárdio (tecido que envolve o coração), inchaço, aumento do peso, insuficiência hepática, insuficiência renal e falência de múltiplos órgãos.

Essa síndrome é frequentemente associada ao aumento exagerado dos glóbulos brancos no sangue e pode ser fatal.

Para os pacientes que têm aumento exagerado dos glóbulos brancos quando recebem ácido all-trans-retinóico isoladamente, a SAR pode ser prevenida, baseando-se na contagem de leucócitos, pela adição de quimioterapia com antraciclinas, em doses plenas, ao regime com ácido all-trans-retinóico. Se você apresentar essa síndrome seu médico saberá qual é a recomendação atual nesses casos. O tratamento poderá incluir a combinação de Vesanoïd® 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 Síndrome do Ácido Retinóico moderada e severa, a interrupção temporária do tratamento com ácido all-trans-retinóico poderá ser considerada.

Há risco de trombose (venosa e arterial) que pode envolver qualquer sistema corpóreo, durante o primeiro mês de tratamento.

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

Durante o tratamento com Vesanoïd® seu médico estará atento em relação a alguns problemas que poderão ocorrer, como por exemplo sangramentos e infecções, e adotará as condutas recomendadas nesses casos. Você deverá fazer alguns exames de laboratório, incluindo, exame completo de sangue, provas de coagulação, testes da função hepática, níveis de triglicérides e colesterol.

Preparações com baixa dosagem de progesterona (“mini-pílulas”) podem ser um método inadequado para evitar a gravidez durante o tratamento com ácido all-trans-retinóico.

Principais interações medicamentosas

Assim como ocorre para muitos medicamentos, existe a possibilidade do ácido all-trans-retinóico sofrer a 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, como o ácido tranexâmico, ácido aminocapróico e aprotinina). Casos de complicações trombóticas fatais foram relatadas raramente, em pacientes tratados concomitantemente com o ácido all-trans-retinóico e agentes anti-fibrinolíticos.
- Com medicamentos que também podem causar aumento da pressão dentro da cabeça/pseudotumor cerebral como as tetraciclinas
- Com a Vitamina A, porque os sintomas de hipervitaminose A poderiam se agravar.

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

Gravidez e amamentação

Vesanoid® é teratogênico, isto é, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou mesmo até um mês após sua interrupção. Por este motivo, **Vesanoid®** não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento.

Informe 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, mulheres que estão amamentando devem suspender o aleitamento no início do tratamento com **Vesanoid®**. Mulheres que estejam amamentando devem informar ao médico essa condição antes de iniciar o tratamento.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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

4. MODO DE USO

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

A dose de **Vesanoid®** deve ser calculada por seu médico. Habitualmente a dose recomendada é de aproximadamente 8 cápsulas diárias para um adulto. A dose para crianças é variável, dependendo do peso e altura, e de eventuais efeitos colaterais que possam aparecer. A redução da dose deve ser particularmente considerada para crianças com cefaléia intratável e para pessoas com insuficiência hepática e/ou renal.

O tratamento deve ser continuado por 30 a 90 dias até que se obtenha remissão completa.

Após remissão completa, um esquema de quimioterapia de consolidação incluindo antraciclina e citosina arabinosídeo deve ser iniciado imediatamente; por exemplo, três cursos 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.

Recomenda-se que **Vesanoid®** seja administrado com uma refeição ou pouco depois dela, porque os alimentos melhoram a absorção do medicamento.

Em caso de esquecimento, as cápsulas de **Vesanoid®** devem ser tomadas com uma refeição, assim que você se lembrar. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

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.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Vesanoid® ocasiona, em geral, vários efeitos colaterais, que exigem acompanhamento médico permanente. 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”, que requer cuidados médicos imediatos, e se não for convenientemente tratada, pode ser fatal para o paciente (vide item *Precauções e Advertências*).

Os efeitos indesejáveis de maior ocorrência consistem em: secura da boca, pele seca, rachaduras na pele, inchaço, náuseas, vômitos, dor nos ossos, dor de cabeça, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, desconforto estomacal, tosse, congestão nasal, falta de ar, respiração ofegante, tontura, estados de confusão mental, ansiedade, depressão, distúrbios da visão e da audição, febre, calafrios, alterações do peso corpóreo, dor nas costas, dor no peito, distúrbios de sangramento, pneumonia, infecção, infecção generalizada e fraqueza.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Em caso de superdose com ácido all-trans-retinóico, 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.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

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

Este medicamento não deverá ser usado após sua data limite de validade indicada na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido all-trans-retinóico é um metabólito natural do retinol e pertence à classe dos retinóides, que compreende análogos naturais e sintéticos. Estudos com o ácido all-trans-retinóico *in vitro* demonstraram indução de diferenciação e inibição de proliferação celular em linhagens de células hematopoiéticas transformadas, incluindo as linhagens de células leucêmicas mielóides 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-retinóico a um receptor de ácido retinóico (RAR) no núcleo celular, uma vez que o receptor do ácido retinóico é alterado pela fusão com a proteína chamada LPM.

Farmacocinética

O ácido all-trans-retinóico é um metabólito endógeno da vitamina A e normalmente encontra-se presente no plasma. Doses orais do ácido all-trans-retinóico são bem absorvidas e concentrações plasmáticas máximas em voluntários saudáveis, são obtidas após 3 horas. Existe uma ampla variação em cada indivíduo e de paciente para paciente, na absorção do ácido all-trans-retinóico. No plasma, o ácido all-trans-retinóico 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 em cerca de 7 a 12 horas.

Não se observou acúmulo após doses múltiplas e o ácido all-trans-retinóico não é retido nos tecidos. A excreção renal de metabólitos formados por oxidação e glucuronização, é a principal via de eliminação (60%). O ácido all-trans-retinóico é isomerizado para ácido 13-cis-retinóico e oxidado para metabólitos 4-oxo. Estes metabólitos apresentam meia-vida mais longa do que a do ácido all-trans-retinóico e pode ocorrer algum acúmulo.

Durante o tratamento contínuo pode ocorrer uma acentuada diminuição na concentração plasmática, possivelmente devida à indução enzimática do citocromo P-450 que aumenta a depuração e diminui a biodisponibilidade após doses orais.

Até o momento, não há dados de interação entre o ácido all-trans-retinóico e a daunorrubicina.

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 será diminuída para 25 mg/m²/dia (vide item *Posologia*).

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.

Bibliografia

1. Fenau 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. Fenau 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. - Basiléia – 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. - Basiléia – Suíça.

3. 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 que são refratários a qualquer quimioterapia podem ser tratados com ácido all-trans-retinóico. A associação de quimioterapia ao ácido all-trans-retinóico aumenta a duração da sobrevida e reduz o risco de recidiva, comparada à quimioterapia isolada. O tratamento de manutenção está ainda sendo pesquisado, mas foi relatada a perda da capacidade de resposta ao ácido all-trans-retinóico entre os pacientes mantidos somente com ácido all-trans-retinóico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

O ácido all-trans-retinóico é teratogênico. Portanto, o produto é contraindicado durante a gravidez e em lactantes (vide item *Gestação e Lactação*).

O uso do ácido all-trans-retinóico em combinação com vitamina A é contraindicado (vide item *Interações medicamentosas*).

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Vesanoid® é uma cápsula e deve ser administrado por via oral. O efeito da ingestão de alimentos na biodisponibilidade do ácido all-trans-retinóico não foi caracterizado.

Uma vez que, sabidamente, a biodisponibilidade dos retinóides, como classe, aumenta na presença de alimentos, recomenda-se que o ácido all-trans-retinóico seja administrado com uma refeição ou pouco depois dela.

Conservar o frasco bem fechado. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e

proteger da luz.

Este medicamento não deverá ser usado após sua data limite de validade indicada na embalagem.

6. POSOLOGIA

Recomenda-se uma dose diária total de 45 mg/m² 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. Recomenda-se que pacientes pediátricos sejam tratados com 45 mg/m², a menos que apresentem toxicidades graves. A redução da dose deve ser particularmente considerada para crianças com cefaléia intratável.

O tratamento deve ser continuado por 30 a 90 dias até que se obtenha remissão completa.

Devido à falta de maiores informações no caso de insuficiência renal e/ ou hepática, como medida de precaução, a dose será reduzida para 25 mg/m².

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

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

O efeito da comida na biodisponibilidade do ácido all-trans-retinóico não foi caracterizado.

Uma vez que sabemos que a biodisponibilidade dos retinóides, como uma classe, aumenta na presença de comida, recomenda-se que o ácido all-trans-retinóico seja administrado com uma refeição ou pouco depois dela.

7. ADVERTÊNCIAS

Durante estudos clínicos freqüentemente foi observada hiperleucocitose (75%), algumas vezes associada com a “Síndrome do Ácido Retinóico” (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-retinóico.

Essa síndrome é caracterizada por febre, dispnéia, 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 é freqüentemente associada com hiperleucocitose e pode ser fatal.

Para os pacientes que têm hiperleucocitose quando recebem ácido all-trans-retinóico isoladamente, a SAR pode ser prevenida, baseando-se na contagem de leucócitos, pela adição de quimioterapia com antraciclinas, em doses plenas, ao regime com ácido all-trans-retinóico. As atuais recomendações terapêuticas são:

- **Tratamento imediato com uma combinação de ácido all-trans-retinóico e quimioterapia dos pacientes que apresentem, ao diagnóstico ou a qualquer tempo, contagem de leucócitos >5 x 10⁹/L.**
- **Adição de quimioterapia em doses plenas à terapia com ácido all-trans-retinóico em pacientes com contagem de leucócitos <5 x 10⁹/L no dia 0 (zero) do tratamento com ácido all-trans-retinóico e se a contagem de leucócitos tornar-se:**
 - **≥ 6 x 10⁹/L a qualquer momento do dia 1 ao dia 6 do tratamento;**
 - **e/ ou ≥10 x 10⁹/L a qualquer momento do dia 7 ao dia 10 do tratamento;**
 - **e/ ou ≥15 x 10⁹/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 Retinóico moderada a grave, a interrupção temporária do tratamento com ácido all-trans-retinóico 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 anti-fibrinolíticos, como ácido tranexâmico, ácido aminocapróico ou aprotinina (vide item *Interações Medicamentosas*).

O ácido all-trans-retinóico 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 imediato tratamento para infecção. 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.

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

Gestação e lactação

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 a urgência do tratamento.

O ácido all-trans-retinóico é teratogênico. Portanto, é contraindicado não só para mulheres grávidas, mas também para aquelas 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-retinóico se sobreponha ao risco de anormalidades fetais. Para qualquer feto exposto, existe um risco extremamente alto, do nascimento de uma criança deformada no caso de gravidez durante a administração do ácido all-trans-retinóico, independente da dosagem ou do tempo de tratamento. O tratamento com o ácido all-trans-retinóico somente deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar se forem satisfeitas todas as seguintes condições:

- 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-retinóico.
- A paciente deseja aderir e cumprir as medidas anticoncepcionais obrigatórias. É absolutamente essencial que toda mulher com potencial para engravidar, que esteja para ser submetida ao tratamento com o ácido all-trans-retinóico, utilize um método de contracepção eficaz, durante o tratamento e um mês após a interrupção do tratamento com o ácido all-trans-retinóico.
- 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-retinóico ou em até um mês após a sua interrupção, há um grande risco de malformação grave do feto, particularmente se o ácido all-trans-retinóico tiver sido tomado durante o primeiro trimestre da gravidez.

Lactação

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

A habilidade de dirigir ou operar máquinas pode ser prejudicada em pacientes tratados com ácido all-trans-retinóico, particularmente se eles apresentarem tonturas ou cefaléias intensas. Portanto, durante o tratamento o paciente não deve dirigir ou operar máquinas.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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/m²] (*vide item Posologia*).

Pacientes pediátricos

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

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 cefaléia intratável (*vide item Posologia*).

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

O ácido all-trans-retinóico 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 será diminuída para 25 mg/m²/dia (*vide item Posologia*).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como o ácido all-trans-retinóico é metabolizado pelo sistema P-450 hepático, existe potencial para alteração dos parâmetros farmacocinéticos em pacientes em que houve a administração concomitante de medicamentos que são também indutores ou inibidores desse sistema. Os medicamentos que geralmente induzem as enzimas hepáticas P-450 são a rifampicina, glicocorticóides, fenobarbital e pentobarbital. Os medicamentos que geralmente inibem as enzimas hepáticas P-450 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-retinóico. Não há dados sobre uma possível interação farmacocinética entre o ácido all-trans-retinóico e daunorrubicina e AraC.

Agentes anti-fibrinolíticos 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-retinóico e agentes anti-fibrinolíticos. Portanto, deve-se ter cautela com a administração do ácido all-trans-retinóico concomitantemente com esses agentes (*vide item "Advertências"*).

Agentes conhecidos por causar hipertensão intracraniana/ pseudotumor cerebral, tais como as tetraciclina: O ácido all-trans-retinóico pode causar hipertensão intracraniana/ pseudotumor cerebral. Portanto, a administração concomitante destes agentes pode aumentar o risco de ocorrência destas condições (*vide item Advertências*).

Associações medicamentosas contra-indicadas (vide item Contraindicações)

Vitamina A: como outros retinóides, o ácido all-trans-retinóico não deve ser administrado em combinação com a vitamina A, porque os sintomas de hipervitaminose A podem se agravar.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

- **Pele:** secura, eritema, exantema, prurido, sudorese e perda de cabelo. Ulceração genital foi relatada infreqüentemente. Eritema nodoso foi relatado raramente;
- **Membranas mucosas:** queilite, secura da boca, nariz, conjuntiva e outras membranas mucosas com ou sem sintomas inflamatórios;
- **Sistema nervoso central:** cefaléia, 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 (ALAT, AST') e creatinina séricos. Foram relatados casos ocasionais de hipercalcemia;
- **Sistema respiratório:** dispnéia, 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 raramente (vide item *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 Retinóico" em pacientes com leucemia promielocítica aguda:** os sinais, sintomas e manifestações dessa síndrome potencialmente fatal, assim como a sua prevenção e tratamento foram descritos acima (vide item *Advertências*).
- **Teratogenicidade:** vide item *Gestação e Lactação*.

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

11. SUPERDOSE

Em caso de superdose com ácido all-trans-retinóico, podem aparecer sinais reversíveis de hipervitaminose A (cefaléia, 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.

12. ARMAZENAGEM

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

Este medicamento não deverá ser usado após sua data limite de validade indicada na embalagem.

MS-1.0100.0535

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira CRF-RJ nº 4288

Fabricado para **F. Hoffmann-La Roche Ltd.**, Basileia, Suíça

Por **R. P. Scherer GmbH & Co. KG**, Eberbach, Alemanha

Registrado, importado, embalado e distribuído 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

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

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

ISPI 2.0B