

UPUTSTVO ZA LEK

Vesanoid® , 10 mg, kapsula, meka

INN: tretinoin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Vesanoid i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Vesanoid
3. Kako se upotrebljava lek Vesanoid
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Vesanoid
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Vesanoid i čemu je namenjen

Vesanoid sadrži lek tretinoin, koji pripada grupi lekova koji se nazivaju „retinoidi“. Ovi lekovi su slični vitaminu A.

Vesanoid se koristi za lečenje jedne vrste poremećaja krvi koji se naziva „akutna promijelocitna leukemija“. On deluje tako što usporava rast određenih tipova obolelih ćelija krvi.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Vesanoid

Lek Vesanoid ne smete uzimati:

- **Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na:**
 - Tretinoin ili neku od pomoćnih supstanci leka (navedene u delu 6).
 - Ostale lekove iz grupe „retinoida“. Tu spadaju izotretinoin, acitretin i tazaroten.
 - Kikiriki ili soju. Ovo je zbog toga što lek Vesanoid sadrži sojino ulje.
- Ako ste trudni, planirate da ostanete u drugom stanju ili dojite (videti deo 2. Trudnoća, dojenje i plodnost)
- Pimate tetracikline (vrsta antibiotika).
- Uzimate vitamin A.

Ne uzimajte ovaj lek ako se bilo šta navedeno gore odnosi na Vas. U slučaju da imate bilo kakvih nedoumica, potražite savet od svog lekara ili farmaceuta.

Upozorenja i mere opreza

Pre nego što uzmete lek Vesanoid razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom:

- ako bolujete od neke druge bolesti
- ako imate alergije.
- ako Vam je lekar rekao da imate intoleranciju na neke šećere. To je zato što lek Vesanoid sadrži sorbitol.

Ukoliko se bilo šta odnosi na Vas ili u slučaju da imate bilo kakvih nedoumica, potražite savet od svog lekara ili farmaceuta.

Obratite pažnju na ozbiljna neželjena dejstva

Lek Vesanoid može da izazove neželjena dejstva uključujući:

- jaku glavobolju, slabo opšte stanje
- otežano disanje
- temperaturu
- vrtoglavicu
- bolove u grudima ili leđima

Morate da obratite pažnju na navedeno, ako uzimate lek Vesanoid. Videti deo „Važna neželjena dejstva“ u delu 4. za više detalja.

Vaš lekar mora da odluči o promeni doze leka ili dodatnim lekovima.

Drugi lekovi i lek Vesanoid

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i one lekove koji se nabavljaju bez recepta, kao i biljne lekove.

Ovo je izuzetno važno, jer primena više od jednog leka u isto vreme može pojačati ili oslabiti dejstvo lekova. Zbog toga ne smete uzimati lek Vesanoid istovremeno sa nekim drugim lekom, osim ukoliko ste to rekli svom lekaru i on se sa time složio.

Dok ste na terapiji lekom Vesanoid ne smete da uzimate:

- tetracikline (vrsta antibiotika)

- vitamin A
- male doze progesterona za kontracepciju. Ako uzimate male doze progesterona kao kontraceptivna sredstva, Vaš lekar će Vam reći da prestanete i propisaće Vam drugačiji oralni kontraceptiv.

Lekovi čija istovremena primena sa lekom Vesanoid zahteva posebnu pažnju su:

- rifampicin i eritromicin (antibiotici)
- glukokortikoidi (za alergije i upale)
- fenobarbital (za epilepsiju)
- pentobarbital (za nesanicu)
- ketokonazol (protiv gljivica)
- cimetidin (za čir na želucu)
- verapamil i diltiazem (za srčane smetnje ili visok krvni pritisak)
- ciklosporin (koji se koristi nakon transplantacije organa ili koštane srži)
- traneksaminska kiselina, aminokaproinska kiselina i aprotinin (koji se koriste za zaustavljanje krvarenja).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Pitajte svog lekara ili farmaceuta za savet pre nego što uzmete bilo koji lek.

Pre početka terapije lekom Vesanoid

Recite svom lekaru odmah ukoliko

- ste trudni
- mislite da ste trudni
- nameravate da zatrudnite.

Ne smete ostati u drugom stanju tokom i jedan mesec (četiri nedelje) nakon završetka terapije lekom Vesanoid. **Ako zatrudnite tokom uzimanja leka Vesanoid, velika je verovatnoća da se Vaša beba rodi sa deformitetima.**

Tokom terapije lekom Vesanoid

- **Tokom terapije lekom Vesanoid i u toku četiri nedelje nakon prekida terapije Vi i Vaš partner morate koristiti efikasnu i kontinuiranu kontracepciju (kontrolu začeća).** Vaš lekar će Vam reći koje metode kontracepcije možete da koristite. Ako uzimate male doze progesterona za kontrolu začeća, Vaš lekar će Vam reći da prestanete i propisaće Vam drugačiji oralni kontraceptiv.
- **Žene koje se leče lekom Vesanoid treba da se testiraju na trudnoću svakog meseca** tokom terapije lekom Vesanoid.
- **Odmah recite svom lekaru ako zatrudnite tokom uzimanja leka Vesanoid.** Vi i Vaš lekar ćete razgovarati o odgovarajućoj terapiji za Vas ukoliko ste trudni i imate akutnu promijelocitnu leukemiju.

Ne smete da dojite bebu dok uzimate Vesanoid. Vesanoid prolazi u majčino mleko i zato može da škodi Vašoj bebi.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Vaša sposobnost da vozite ili rukujete mašinama može biti umanjena dok uzimate Vesanoid, posebno ukoliko imate vrtoglavicu ili ozbiljne glavobolje.

Lek Vesanoid sadrži sojino ulje i sorbitol

Vesanoid sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na soju ili kikiriki, ne smete da uzimate ovaj lek.

Vesanoid sadrži sorbitol (tip šećera). Ako Vam je lekar rekao da imate intoleranciju na neke šećere, obratite sa Vašim lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. Kako se uzima lek Vesanoid

Uvek uzimajte Vesanoid tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Doziranje

U zavisnosti od prirode Vaše bolesti, Vaše reakcije na Vesanoid, Vaše telesne mase i visine, lekar će Vam propisati pravu dozu za Vas. Nemojte sami menjati propisanu dozu. Ako osetite da je dejstvo leka Vesanoid suviše jako, ili suviše slabo, razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Odrasli

Dnevna doza je 45 mg/m² i to je oko 8 kapsula dnevno, podeljeno na dve jednake doze.

Deca

Dnevna doza je 45 mg/m² podeljena na dve jednake doze. Deca koja imaju jake glavobolje tokom terapije mogu da dobijaju manje doze.

Odrasli sa oboljenjem bubrega ili jetre

Dnevna doza je 25 mg/m² podeljena na dve jednake doze.

Lek Vesanoid ćete uzimati najduže 90 dana. Tokom terapije lekom Vesanoid ili neposredno potom, Vaš lekar će započeti lečenje drugim lekovima.

Način primene

Progutajte cele kapsule sa vodom, najbolje uz obrok ili neposredno posle njega. Nemojte žvakati kapsule.

Ako ste uzeli više leka Vesanoid nego što treba

Ako Vi ili neko drugi uzme prekomernu dozu leka Vesanoid, morate odmah kontaktirati svog lekara, farmaceuta ili najbližu bolnicu.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Vesanoid

Ako zaboravite da uzmete jednu dozu, uzmite svoju kapsulu čim se setite i odmah obavestite svog lekara. Ne uzimajte duplu dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatna pitanja o upotrebi leka, pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Osim povoljnih dejstava, gotovo kod svih pacijenata se javi neko neželjeno dejstvo tokom terapije, čak i ako su lek koristili onako kako je propisano.

Važna neželjena dejstva

Odmah recite svom lekaru ako primetite bilo šta od navedenog:

- groznicu, posebno zajedno sa teškoćama u disanju, kašljem, vrtoglavicom, bolom u grudima i u stomaku
- jaku glavobolju sa mučninom i povraćanjem, teškoćama u disanju, temperaturu, vrtoglavicu, bol u grudima i leđima. Vaš doktor mora da odluči o promeni doze terapije ili da propiše dodatne lekove
- jak bol u stomaku koji se širi u leđima (mogući znaci pankreatitisa)
- groznica sa tamnim neravnim promenama na koži, često na licu i vratu (moguć znak Svitovog sindroma ili akutne febrilne neutrofilne dermatoze)
- bolno otekle noge, iznenadan bol u grudima ili teško disanje (mogući znak krvnog ugruška)
- bolovi u grudima koji se širi u ruku i vrat (mogući znaci srčanog udara)
- duple slike i omaglica, naročito sa mučninom i povraćanjem, zujanje u ušima, glavobolja (mogući znak povišenog krvnog pritiska u glavi)
- neobjašnjiva glavobolja ili migrena, što uključuje i poremećaj vida (mogući znak moždanog udara)

Obavestite odmah svog lekara ako zapazite bilo koje od nabrojanih neželjenih dejstava.

Druga neželjena dejstva

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- gubitak kose
- nepravilan rad srca
- poremećaj vida i sluha
- bol u kostima ili zglobovima, bol u grudima ili bol u predelu stomaka
- osip po koži, svrab, crvenilo, ljuštenje ili zapaljenje
- suva koža, usta ili nosa, otečene, suve ili ispucale usne
- otežano disanje kao kod astme, koje se može pogoršavati
- suvoća očiju ili konjuktivitis, koji mogu biti problem ako nosite kontaktna sočiva
- nesanica
- pojačano znojenje
- glavobolja ili vrtoglavica
- osećaj umora, hladnoće i lošeg opšteg stanja
- konfuzija, anksioznost (zabrinutost), depresija
- iglice (trnci), ukočenost ruku i nogu
- gubitak apetita, loše opšte stanje, nelagodnost u stomaku, dijareja ili zatvor
- promene u krvi (krvni testovi) kao što su visok nivo masti u krvi (trigliceridi i holesterol)

Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- genitalni čirevi
- ozbiljne bakterijske infekcije
- problemi sa bubrežima (infarkt bubrega)
- otečeni mišići ili vaskulitis (zapaljenje krvnih sudova)
- crveni bolni čvorići ispod kože, najčešće se javljaju na nogama (nodozni eritem)
- gubitak apetita, osećaj ili biti bolestan, glavobolja, pospanost i slabost (mogući znak povišenog kalcijuma u krvi)
- promene u krvi (krvni testovi) kao što su povišeni trombociti (trombocitemija), promene broja belih krvni ćelija (bazofilija) ili povećanje nivoa histamina

Ako Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obavestite svog lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje bilo koje neželjene dejstvo koji nije navedeno u ovom uputstvu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navдена u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Vesanoid

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Vesanoid posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju nakon: „EXP”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Vesanoid

- Aktivna supstanca je tretinoin. Svaka kapsula sadrži 10 mg tretinoina.
- Pomoćne supstance sadržaja kapsule su: vosak, pčelinji, žuti; ulje soje, hidrogenizovano; ulje soje, delimično hidrogenizovano i ulje soje.
- Pomoćne supstance omotača kapsule su: želatin, glicerol 85% (E 422), Karion 83 koji sadrži sorbitol, manitol i skrob, hidrolizovan, hidrogenizovan, i boje titan-dioksid (E 171); gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172) i gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172).

Kako izgleda lek Vesanoid i sadržaj pakovanja

Kapsula, meka.

Žuta do žutozelena homogena suspenzija u mekim, ovalnim, neprozirnim jednodelnim želatinskim kapsulama koje su na jednoj polovini narandžastožute, a na drugoj crvenosmeđe boje.

Lek Vesanoid se pakuju u boce od tamnog stakla sa plastičnim zatvaračem koje sadrže 100 kapsula. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca staklena i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Pariske komune 11/13, Beograd- Novi Beograd

Proizvođač:

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
Bahnhofstr. 1a
Mesekenhagen
Nemačka

i/ili

CENEXI
52, rue Marcel et Jacques Gaucher
Fontenay Sous Bois
Francuska

Napomena:

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Februar, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-01607-16-001 od 22.02.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Vesanoid (tretinoin) je indikovano za indukciju remisije akutne promijelocitne leukemije (APL; FAB klasifikacija AML-M3).

Ova terapija namenjena je prethodno nelečenim pacijentima, kao i pacijentima kod kojih nakon standardne hemioterapije (antraciklin i citozin arabinozid ili ekvivalentne terapije) dođe do relapsa bolesti ili pacijentima koji su refraktorni na hemioterapiju.

Dodavanje tretinoina hemioterapiji povećava dužinu preživljavanja i smanjuje rizik od relapsa u poređenju sa samom hemioterapijom.

Doziranje i način primene*Doziranje*

Za oralnu primenu preporučuje se ukupna dnevna doza od 45 mg/m² površine tela podeljena u dve jednake doze. To je oko 8 kapsula po dozi za odrasle.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti primene tretinoina kod dece.

Pedijatrijski pacijenti mogu se lečiti dozom od 45 mg/m² osim ako ozbiljna toksičnost ne postane očigledna. Smanjenje doze posebno treba razmotriti kod dece sa upornom glavoboljom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega

Zbog ograničenih podataka o primeni leka kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i/ili bubrega, zbog predostrožnosti dozu treba smanjiti na 25 mg/m².

Način primene:

Kapsule treba progutati sa vodom. Kapsule ne treba žvakati. Preporučuje se da se kapsule uzimaju uz obrok ili neposredno nakon njega.

Terapiju treba nastaviti do postizanja kompletne remisije ili najduže do 90 dana.

Punu dozu hemioterapije na bazi antraciklina treba dodati terapiji tretinoinom na sledeći način (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka):

- Kada je broj leukocita na početku terapije veći od 5 x 10⁹/L, hemioterapiju treba započeti istovremeno sa tretinoinom prvog dana.
- Kada je broj leukocita na početku terapije manji od 5 x 10⁹/L ali se brzo povećava tokom terapije, hemioterapiju treba **odmah** dodati terapiji tretinoinom ako broj leukocita dostigne više od 6 x 10⁹/L do petog dana, ili više od 10 x 10⁹/L do desetog dana, ili više od 15 x 10⁹/L do 28. dana.
- Svi ostali pacijenti treba da dobiju hemioterapiju odmah nakon što je postignuta kompletna remisija.

Ako se hemioterapija dodaje tretinoinu zbog hiperleukocitoze, nije neophodno modifikovati dozu tretinoina.

Nakon završetka terapije tretinoinom i prvog ciklusa hemioterapije, treba dati konsolidovanu hemioterapiju na bazi antraciklina, na primer dodatna dva ciklusa u intervalima od 4 do 6 nedelja.

Kod nekih pacijenata nivoi tretinoina u plazmi mogu značajno opasti uprkos kontinuiranoj primeni.

Kontraindikacije

Preosetljivost na tretinoin, retinoide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u delu Lista pomoćnih supstanci.

Trudnoća (videti deo Plodnost, trudnoća i dojenje).

Dojenje (videti deo Plodnost, trudnoća i dojenje).

Tetraciklini (videti deo Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Vitamin A (videti deo Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Vesanoide sadrži sojino ulje, i zbog toga je kontraindikovano kod pacijenata alergičnih na soju ili kikiriki.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tretinoin treba primenjivati kod pacijenata sa akutnom promijelocitnom leukemijom samo pod strogim nadzorom lekara koji je iskusan u lečenju hematoloških/onkoloških bolesti.

Suportivnu terapiju, odgovarajuću za pacijente sa akutnom promijelocitnom leukemijom, na primer profilaksu krvarenja i hitnu terapiju infekcije, treba održavati tokom terapije tretinoinom. Često treba pratiti hematološki profil, koagulacioni profil, rezultate testova funkcije jetre i koncentracije triglicerida i holesterola pacijenta.

Tokom kliničkih studija često je zabeležena hiperleukocitoza (u 75% slučajeva), ponekad povezana sa „Sindromom retinoinske kiseline“. Sindrom retinoinske kiseline zabeležen je kod mnogih pacijenata sa akutnom promijelocitnom leukemijom (do 25% u nekim centrima) lečenih tretinoinom.

Sindrom retinoinske kiseline karakterišu groznica, dispneja, akutni respiratorni distres, plućni infiltrati, pleuralni i perikardijalni izlivi, hipotenzija, edem, porast telesne mase, insuficijencija jetre, bubrega i multiorganska insuficijencija.

Sindrom retinoinske kiseline je često povezan sa hiperleukocitozom i može biti fatalan.

Incidenca sindroma retinoinske kiseline se smanjuje kada se puna doza hemioterapije doda terapiji tretinoinom, u skladu sa brojem belih krvnih zrnaca. Važeće terapijske preporuke i način primene detaljno su opisani u delu Doziranje i način primene.

Ako pacijent ispolji bilo koje simptome ili znakove ovog sindroma, odmah treba dati terapiju deksametazonom (10 mg svakih 12 časova do maksimalno 3 dana ili do povlačenja simptoma).

U slučaju umerenog i ozbiljnog sindroma retinoinske kiseline, treba razmotriti privremeni prekid terapije lekom Vesanoid.

Vesanoid može uzrokovati pseudotumor cerebri. Ovo stanje treba lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Privremeni prekid terapije lekom Vesanoid treba razmotriti kod pacijenata koji ne odgovore na terapiju.

Pacijenti sa Svitovim sindromom ili akutnim febrilnim neutrofilnim dermatitisom snažno reaguje na terapiju kortikosteroidima.

Postoji rizik od tromboze (i venske i arterijske) koji može da zahvati bilo koji organski sistem, tokom prvog meseca terapije (videti deo Neželjena dejstva). Stoga, treba obratiti pažnju pri lečenju pacijenata lekom Vesanoid i antifibrinolitičkim agensima, kao što su traneksaminska kiselina, aminokaproinska kiselina ili aprotinin (videti deo Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Treba pratiti nivoe kalcijuma u serumu, jer se tokom terapije može javiti hiperkalcemija.

Mikro-doze progesteronskih preparata ("minipilule") nisu adekvatna metoda kontracepcije tokom terapije tretinoinom (videti deo Plodnost, trudnoća i dojenje).

Vesanoid sadrži sorbitol, stoga pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti Vesanoid.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tetraciklini: sistemska terapija retinoidima može izazvati povećanje intrakranijalnog pritiska. Kako i tetraciklini takođe mogu dovesti do povećanja intrakranijalnog pritiska, pacijenti ne smeju biti istovremeno lečeni tretinoinom i tetraciklinima (videti deo Kontraindikacije).

Vitamin A: Kao i sa drugim retinoidima, tretinoin ne sme biti primenjen u kombinaciji sa vitaminom A, jer se simptomi hipervitaminoze A mogu pojačati (videti deo Kontraindikacije).

Uticaj hrane na bioraspoloživost tretinoina nije bio procenjivan. Kako je poznato da se bioraspoloživost retinoida, kao klase, povećava u prisustvu hrane, preporučuje se da se tretinoin uzima uz obrok ili neposredno nakon njega.

Kako se tretinoin metaboliše preko hepatičkog P450 sistema, postoji verovatnoća za izmenama farmakokinetičkih parametara kod pacijenata koji istovremeno dobijaju lekove koji su induktori ili inhibitori ovog sistema. Lekovi koji uglavnom indukuju hepatične P450 enzime su rifampicin, glukokortikoidi, fenobarbital, i pentobarbital. Lekovi koji uglavnom inhibiraju hepatične P450 enzime su ketokonazol, cimetidin, eritromicin, verapamil, diltiazem i ciklosporin. Ne postoje podaci da istovremena primena sa ovim lekovima povećava ili smanjuje bilo efikasnost bilo toksičnost tretinoina.

Slučajevi fatalnih trombotskih komplikacija retko su prijavljivani kod pacijenata istovremeno lečenih sa „all-trans” retinoinskom kiselinom i antifibrinolitičkim agensima kao što su traneksaminska kiselina, aminokaproinska kiselina i aprotinin (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Zato, treba obratiti pažnju kada se „all-trans” retinoinska kiselina primenjuje istovremeno sa ovim agensima.

Ne postoje podaci o mogućoj farmakokinetičkoj interakciji između tretinoina i daunorubicina ili AraC.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Sve mere navedene dole treba razmotriti u skladu sa ozbiljnošću bolesti i urgentnošću lečenja.

Trudnoća: Vesanoid sadrži retinoid sličan vitaminu A. Zbog toga Vesanoid ne sme da se koristi kod žena koje su trudne ili mogu da zatrudne. Tretinoin izaziva ozbiljna oštećenja ploda kada se primenjuje u toku trudnoće. Njegova primena je kontraindikovana kod trudnih žena i žena koje mogu da zatrudne tokom terapije tretinoinom i u toku jednog meseca nakon prekida terapije, osim ukoliko benefit terapije tretinoinom prevazilazi rizik od fetalnih abnormalnosti, zbog ozbiljnosti stanja pacijentkinje i urgentnosti lečenja.

Postoji vrlo visok rizik da će se roditi dete sa deformitetima ukoliko se tokom trudnoće uzima tretinoin, nezavisno od doze i trajanja terapije.

Terapiju tretinoinom kod žena u reproduktivnom periodu treba započeti jedino ako je zadovoljen svaki od sledećih uslova:

- Pacijentkinja je informisana od strane lekara o rizicima trudnoće tokom i jedan mesec nakon terapije tretinoinom.
- Pacijentkinja je spremna da se pridržava obaveznih efikasnih mera kontracepcije: da koristi pouzdanu kontraceptivnu metodu neprekidno tokom terapije i mesec dana nakon prekida terapije tretinoinom (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
- Testiranje na trudnoću mora se obavljati u mesečnim intervalima tokom terapije.

Uprkos ovim merama, ukoliko dođe do trudnoće tokom terapije tretinoinom ili do jedan mesec nakon njenog prekida, postoji visok rizik za nastanak ozbiljnih malformacija fetusa, pogotovo ukoliko je tretinoin uziman u toku prvog trimestra trudnoće.

Dojenje: Dojenje treba obustaviti ukoliko je započeto lečenje tretinoinom.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vesanoid ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, posebno ukoliko pacijenti imaju vrtoglavicu ili ozbiljne glavobolje.

Neželjena dejstva

Kod pacijenata lečenih preporučenom dnevnom dozom tretinoina najčešći neželjeni efekti su u skladu sa znacima i simptomima sindroma hipervitaminoze A (kao i za druge retinoide).

Sindrom retinoinske kiseline prijavljen je kod mnogih pacijenata sa akutnom promijelocitnom leukemijom (do 25% u nekim centrima) lečenih tretinoinom. Sindrom retinoinske kiseline karakterišu groznica, dispneja, akutni respiratorni distres, plućni infiltrati, pleuralni i perikardijalni izlivi, hipotenzija, edem, porast telesne mase, insuficijencija jetre, bubrega i multiorganska insuficijencija. Sindrom retinoinske kiseline je često povezan sa hiperleukocitozom i može biti fatalan. Za prevenciju i lečenje sindroma retinoinske kiseline videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Osim toga, sledeće neželjene reakcije prijavljene su u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda.

(„Nepoznata učestalost” odnosi se na postmarketinška iskustva)

Infekcije i infestacije:

Nepoznata učestalost: Nekrotizirajući fasciitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Nepoznata učestalost: Trombocitemija, bazofilija.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Smanjen apetit.

Nepoznata učestalost: Hiperkalcemija.

Psihijatrijski poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Konfuzija, anksioznost, depresija, nesаница.

Poremećaji nervnog sistema:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Glavobolja, povećanje intrakranijalnog pritiska, benigna intrakranijalna hipertenzija, vrtoglavica, parestezija.

Nepoznata učestalost: Cerebrovaskularni akcident.

Poremećaji oka:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Poremećaji vida, poremećaji konjunktive.

Poremećaji uha i labirinta:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Oštećenje sluha.

Kardiološki poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Aritmija.

Nepoznata učestalost: Infarkt miokarda.

Vaskularni poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Crvenilo.

Nepoznata učestalost: Tromboza, vaskulitis.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Respiratorna insuficijencija, suvoća nosa, astma.

Gastrointestinalni poremećaji:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Suva usta, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, dijareja, opstipacija, pankreatitis, suve usne.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Eritem, kožni osip, svrab, alopecija, hiperhidroza.

Nepoznata učestalost: Nodozni eritem, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza.

Poremećaji mišićno-koštano sistema i vezivnog tkiva:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Bol u kostima.

Nepoznata učestalost: Miozitis.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznata učestalost: Infarkt bubrega.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Nepoznata učestalost: Genitalne ulceracije.

Opšti poremećaji i stanja na mestu primene:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Bol u grudima, jeza, nelagodnost.

Ispitivanja:

Vrlo česti ($\geq 1/10$): Povećanje koncentracije triglicerida u krvi, povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije holesterola u krvi, povećanje transaminaza.

Nepoznata učestalost: Povećanje nivoa histamina.

Odluku o prekidu ili nastavku terapije treba doneti na osnovu procene benefita terapije u odnosu na ozbiljnost neželjenih dejstava.

Teratogenost: Videti deo Plodnost, trudnoća i dojenje.

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene tretinoina kod dece. Postoje izveštaji o povećanoj toksičnosti kod dece lečene tretinoinom, pogotovo povećanje pojave pseudotumora cerebri.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

U slučaju predoziranja sa „all-trans” retinoinskom kiselinom, mogu se javiti reverzibilni znaci hipervitaminoze A (glavobolja, mučnina, povraćanje, mukokutani simptomi).

Preporučena doza u akutnoj promijelocitnoj leukemiji je jedna četvrtina maksimalne tolerisane doze kod pacijenata sa solidnim tumorima i ispod maksimalne tolerisane doze kod dece.

Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja, ali je važno da pacijent bude lečen na specijalnom hematološkom odeljenju.

Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Vosak, pčelinji, žuti

Ulje soje, hidrogenizovano

Ulje soje, delimično hidrogenizovano

Ulje soje

Oмотаč kapsule:

Želatin

Glicerol 85% (E 422)

Karion 83:

sorbitol;

manitol;

skrob, hidrolizovan, hidrogenizovan

Titan-dioksid (E 171)

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)

Inkompatibilnost

Nema značaja.

Rok upotrebe

3 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Priroda i sadržaj pakovanja

Boca od tamnog stakla sa plastičnim zatvaračem, sa 100 kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca staklena i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Sve neiskorišćene količine leka treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.