isotretinoína

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica.

Cápsula mole

20 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

isotretinoína

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

Retinoide de ação antisseborreica específica para tratamento oral da acne grave, nódulo-cística e conglobata e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento.

APRESENTAÇÕES

Cápsulas moles de 20 mg: embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula mole contém:

isotretinoína..... 20 mg

Excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

*Excipientes:

butil-hidroxianisol, edetato dissódico, cera branca de abelha, óleo de soja, gelatina, glicerina, água purificada, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, amarelo crepúsculo e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A hiperqueratinização da unidade pilossebácea leva à compactação dos corneócitos no ducto, à obstrução pela queratina e ao excesso de sebo, por isso ocorre a formação dos comedões e, eventualmente, das lesões inflamatórias. Este medicamento inibe a proliferação dos sebócitos e parece regularizar o processo de diferenciação celular. O sebo é o principal substrato para o crescimento de *Propionibacterium acnes*, de modo que, com a redução da produção de sebo, ocorre inibição da colonização bacteriana do ducto.

A isotretinoína oral representa uma terapia efetiva para a acne, resultando em remissão prolongada da doença na maioria dos pacientes. Um estudo que envolveu 88 pacientes portadores de acne grave e/ou quadros resistentes à terapêutica convencional tratados com isotretinoína oral, na dose diária de 0,5 – 1 mg/kg/dia e dose cumulativa ≥ 120 mg/kg, resultou em 85% de melhora clínica após quatro meses de tratamento. Os pacientes foram acompanhados durante dez anos após o término do tratamento: 60% apresentaram remissão completa da doença e 23% necessitaram de um segundo curso de tratamento.

Referências bibliográficas

1. Shalita AR, Armstrong RB, Leyden JJ, et al. Isotretinoin revisited. Cutis 42: 1-19, 1988.

2. Jones DH. The role and mechanism of action of 13-cis-retinoic acid in the treatment of severe (nodulocystic) acne. Pharmacol Ther 40: 91-106, 1989.

3. Layton AM, Stainforth JM and Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treat 1993;4:S2-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A isotretinoína, substância ativa deste medicamento, é um estereoisômero sintético do ácido all-trans-retinoico (tretinoína). Ela é muito eficaz na cura da acne, pois age em todos os fatores etiológicos da doença: produção sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização do ducto com *Propionibacterium acnes* e processo inflamatório.

O mecanismo de ação de isotretinoína ainda não foi elucidado em detalhes, mas já se estabeleceu que a melhora observada no quadro clínico da acne grave está associada à supressão dose dependente da atividade da glândula sebácea e à redução do tamanho das glândulas sebáceas demonstrada histologicamente. Estabeleceu-se, também, o efeito anti-inflamatório dérmico da isotretinoína.
O tempo médio de início de ação farmacológica com resultado clínico é variável, mas estimado entre oito e dezesseis semanas.

Farmacocinética

Por ser a cinética da isotretinoína e de seus metabólitos linear, suas concentrações plasmáticas, durante o tratamento, podem ser previstas por meio de dados de uma única dose. Essa propriedade também demonstra alguma evidência de que a atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras não é induzida pela isotretinoína.

Absorção

A absorção de isotretinoína no trato gastrintestinal é variável, e a biodisponibilidade absoluta de isotretinoína não foi determinada, pois a preparação intravenosa do composto não está disponível para uso em humanos; porém, estudos em cachorros sugerem que a biodisponibilidade sistêmica seja variável e razoavelmente baixa. Em pacientes com acne no estado de equilíbrio, a concentração sanguínea máxima (Cmáx) de 310 ng/mL (variação: 188 – 473 ng/mL) foi observada de duas a quatro horas após administração de 80 mg/dia de isotretinoína em pacientes em jejum. As concentrações plasmáticas de isotretinoína são cerca de 1,7 vez maiores que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração de isotretinoína dentro das hemácias.
Quando a isotretinoína é ingerida com alimentos, sua biodisponibilidade é dobrada, quando comparada com a administração em jejum.

Distribuição

A isotretinoína liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,9%); portanto, a fração livre do fármaco (farmacologicamente ativo) é inferior a 0,1% em ampla variedade de concentrações terapêuticas.
O volume de distribuição da isotretinoína é desconhecido no homem, uma vez que a substância não está disponível para administração intravenosa.
Concentrações sanguíneas de isotretinoína no estado de equilíbrio (Cmín,ss) em pacientes com acne grave tratados com 40 mg, duas vezes ao dia, variaram de 120 a 200 ng/mL. A concentração de 4-oxo-isotretinoína nesses pacientes foram duas a cinco vezes maior que as concentrações de isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual de isotretinoína. Concentrações de isotretinoína na epiderme representam somente a metade daqueles presentes no soro sanguíneo.

Metabolismo

Após administração oral de isotretinoína, três metabólitos principais têm sido identificados no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ambos ácidos trans-retinoicos) e 4-oxo-tretinoína. O principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio 2,5 vezes superiores as dos outros compostos. Outros metabólitos foram detectados, porém não foram completamente identificados, incluindo conjugados glicurônicos.

Os metabólitos da isotretinoína mostraram atividade biológica em vários testes *in vitro*. Portanto, o perfil clínico observado em pacientes poderia ser o resultado da atividade farmacológica da isotretinoína e seus metabólitos. Estudo clínico que envolveu 74 pacientes demonstrou que a administração oral de 4-oxo-isotretinoína resultou em redução significativa da taxa de excreção de sebo, o que comprova que a 4-oxo-isotretinoína contribui, de forma significativa, para a atividade terapêutica deste medicamento. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena de isotretinoína e tretinoína, sugerindo que a atividade da 4-oxo-isotretinoína é mediada pela 4-oxo-tretinoína.

Como a isotretinoína e tretinoína (ambas ácidos trans-retinoicos) são metabolizadas reversivelmente (interconvertidas), o metabolismo da tretinoína é relacionado com o da isotretinoína. O metabolismo pré-sistêmico da isotretinoína foi demonstrado em um estudo clínico que envolveu dez voluntários.

A circulação entero-hepática pode ter papel importante na farmacocinética de isotretinoína nos humanos.

Estudos de metabolismo in vitro têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo de isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma forma isolada parece ter papel predominante. Os CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP3A4 parecem ter as maiores contribuições no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína. Os CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6 e CYP2E1 contribuem para o metabolismo da isotretinoína. O CYP26 é também conhecido como metabolizador de retinoides. Este medicamento e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade do CYP.

Eliminação

Após administração oral de isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na urina e nas fezes. Após administração oral de isotretinoína, a meia-vida de eliminação terminal do fármaco inalterado em pacientes com acne ocorre, em média, em 19 horas. A meia-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é maior, sendo, em média, 29 horas.

Isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são observadas em, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento com este medicamento.

Farmacocinética em populações especiais

Este medicamento é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática, por isso existe pouca informação sobre a cinética de isotretinoína nessa população.

Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. Este medicamento pode ser administrado a pacientes com insuficiência renal (vide item “Posologia”).

Genotoxicidade e carcinogenicidade

A isotretinoína não demonstrou ser mutagênica ou carcinogênica em ensaios in vitro ou em testes em animais in vivo, respectivamente.

Fertilidade em homens

A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que tomam a isotretinoína.

Toxicidade reprodutiva

Como outros derivados da vitamina A, a isotretinoína demonstrou ser teratogênica e embriotóxica em experimentos com animais (vide itens “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

Por causa do potencial teratogênico da isotretinoína, há consequências terapêuticas da administração desse medicamento a mulheres em idade fértil.

Outros

Toxicidade aguda

A toxicidade oral aguda da isotretinoína foi determinada em várias espécies animais. A dose letal mediana é de aproximadamente 2.000 mg/kg em coelhos, cerca de 3.000 mg/kg em camundongos e mais de 4.000 mg/kg em ratos.

Toxicidade crônica

Um estudo de longo prazo, durante dois anos, em ratos (utilizando doses de isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/ kg /dia) revelou indícios de perda de cabelo parcial e triglicérides plasmáticos elevados nos grupos de dose mais elevada. O espectro de efeitos adversos da isotretinoína no roedor assemelha-se ao da vitamina A, mas não inclui calcificações maciças de tecidos e órgãos, como observados com o uso da vitamina A em ratos. As alterações nas células hepáticas observadas com o uso da vitamina A não ocorreram com o uso da isotretinoína.

Todos os efeitos adversos observados da síndrome hipervitaminose A foram espontaneamente reversíveis após a descontinuação da isotretinoína. Mesmo os animais experimentais em estado geral ruim haviam se recuperado dentro de uma a duas semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Categoria de risco na gravidez: X.

Em estudo em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, e houve clara evidência de risco para o feto maior que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento que não satisfaçam os critérios de contracepção exigidos (vide item "Gravidez e lactação").

Atenção – risco para mulheres grávidas. Causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto.

Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos: gravidez [em mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que essas pacientes satisfaçam todos os critérios de contracepção exigidos (vide item "Gravidez e lactação")], mulheres no período de lactação, hipervitaminose A preexistente (vide item "Reações adversas"), pacientes que fazem uso concomitante de tetraciclinas e derivados (vide item "Advertências e precauções"), pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados (vide item "Advertências e precauções").

É também contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à isotretinoína ou a algum de seus componentes.

Este medicamento contém óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenado e óleo de soja hidrogenado. Portanto, está contraindicado a pacientes alérgicos à soja.

Não deve ser administrado a pacientes alérgicos a parabenos (usados como conservantes da cápsula gelatinosa).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (vide item "Advertências e precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez

Gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com isotretinoína.

Este medicamento é TERATOGÊNICO.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento ou no mês seguinte ao término da medicação, independentemente da quantidade de medicação ou mesmo por curto período de tratamento, há grande risco de malformações graves do feto e também de aborto espontâneo. As anormalidades fetais humanas associadas à administração de isotretinoína incluem: anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação / anormalidade cerebelar, microcefalia), dismorfismo facial, fenda palatina, anormalidades no ouvido externo (microtia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes), anormalidades oculares (microftalmia), anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais), anormalidades no timo e glândulas paratireoides.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com isotretinoína ou durante o mês seguinte após sua interrupção, existe um grande risco de malformações graves do feto. Nesses casos, o tratamento deve ser interrompido e a paciente deve ser encaminhada a um médico especializado ou experiente em teratologia para avaliação e aconselhamento.

Este medicamento é contraindicado a mulheres que possuem potencial de engravidar, a menos que a paciente satisfaça todas as seguintes condições:

- deve ter formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos);
- testes negativos de gravidez devem ser obtidos antes, durante e cinco semanas após o término do tratamento. Os resultados desses testes devem ser documentados;
- deve ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e 1 mês após tratamento com isotretinoína;
- entende o risco teratogênico;
- deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- entende a necessidade de rigoroso controle mensal;
- está informada e entende as potenciais consequências da gestação e que necessita de rápida avaliação médica se ocorrer risco de gestação;
- mesmo em amenorreia; ela deve manter todas as recomendações de contracepção efetiva;
- deve confirmar que compreendeu as precauções;
- usa e entende a necessidade de medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- deve usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica. Pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e. método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador, sendo um hormonal e o outro de barreira;
- deve ter teste de gravidez negativo, supervisionado pelo médico, no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- deve aceitar realizar o teste de gravidez durante o tratamento e cinco semanas após a interrupção do tratamento;
- deve iniciar a terapêutica com isotretinoína somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- em caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e ininterruptas 1 mês antes, durante e até cinco semanas após a terapêutica com isotretinoína, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de se submeter a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado para ela.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais por causa do histórico de infertilidade (exceto em caso de histerectomia) ou que dizem não apresentar atividade sexual devem ser aconselhadas a usar medidas contraceptivas eficazes enquanto tomarem isotretinoína, seguindo as instruções citadas anteriormente.
A Althaia, em comum acordo com o Ministério da Saúde, preconiza que a isotretinoína seja prescrita segundo a Portaria 344, de 1º de fevereiro de 1999, devendo a receita ser acompanhada da Notificação de Receita Especial para os retinoides sistêmicos e Termo de Consentimento Informado, que enfatiza a necessidade de contracepção e prevenção da gravidez.

As informações sobre prevenção de gravidez devem ser dadas para todos os pacientes, tanto de forma oral quanto escrita. O médico prescritor deve garantir que o potencial de gravidez foi avaliado para todas as pacientes do sexo feminino.
Deve-se realizar teste de gravidez de alta sensibilidade nos três primeiros dias do ciclo menstrual, com as seguintes recomendações:
– antes de iniciar o tratamento: deve ser realizado teste de gravidez antes de iniciar o método contraceptivo, os resultados devem ser documentados. Em pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste deverá ser realizado três semanas após a última relação sexual sem proteção. O médico deve orientar a paciente em relação às medidas contraceptivas;
– o teste de gravidez também deverá ser realizado durante a consulta para início do tratamento ou três dias antes, para excluir a possibilidade de gestação quando se inicia a medicação. As pacientes devem ter iniciado os métodos contraceptivos no mês anterior;
– nos retornos mensais: os retornos devem ser realizados a cada 28 dias. O teste de gravidez deverá ser realizado no dia da consulta ou três dias antes da visita ao médico;
– no final do tratamento: após cinco semanas do término do tratamento, o teste de gravidez deverá ser realizado para excluir gestação.

Lactação
Este medicamento é altamente lipofílico, por isso, a passagem do fármaco para o leite materno é muito provável. Por causa dos efeitos adversos potenciais, o uso de isotretinoína deve ser evitado durante a lactação.
Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Distúrbios hepatobiliares
A função hepática ou enzimas devem ser examinadas antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Elevações transitórias e reversíveis das transaminases têm sido relatadas. Em vários casos, essas alterações foram dentro da variação normal e retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Entretanto, quando os níveis de transaminases se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Metabolismo lipídico
Os lípides séricos (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Os lípides séricos geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides séricos podem responder a medidas dietéticas.
Recomenda-se o controle de elevações clinicamente significativas de triglicérides séricos, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (vide item “Reações adversas”). Portanto, isotretinoína deve ser descontinuado caso ocorra hipertrigliceridemia incontrolável ou sintomas de pancreatite.

Distúrbios psiquiátricos
Depressão, sintomas psicóticos, raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados em pacientes tratados com isotretinoína. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida para esses eventos, cuidados especiais precisam ser tomados em pacientes

com história de depressão e todos os pacientes devem ser supervisionados quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, caso necessário. A interrupção deste medicamento pode não resultar em alívio dos sintomas, e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Distúrbios do musculoesquelético e do tecido conectivo

Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises, hiperosteose e calcificações de tendões e ligamentos, têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne. Dessa forma, uma avaliação cuidadosa do risco / benefício deve ser realizada para cada paciente.

Mialgia e artralgia podem ocorrer e podem estar associadas à redução da tolerância ao exercício intenso. Aumentos isolados de CPK sérica têm sido relatados em pacientes tratados com isotretinoína, particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Distúrbios do sangue

Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas (incluindo neutropenia grave e raros relatos de agranulocitose). Este medicamento deverá ser interrompido se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Exacerbações agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de sete a dez dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose.

Exposições à luz solar e aos raios ultravioletas devem ser evitados. Quando necessário, utilizar fatores de proteção elevados com FPS superior a 15.

O uso associado de agentes queratolíticos ou esfoliantes tópicos deve ser evitado, por causa do risco de irritação cutânea.

Dermabrasão agressiva, química e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados em pacientes que usam isotretinoína e até cinco ou seis meses após o tratamento, por causa do risco de cicatrização hipertrófica em áreas atípicas e mais raramente hiper ou hipopigmentação nas áreas tratadas.

A depilação mecânica (com cera) deve ser evitada durante e pelo menos por período de seis meses após o tratamento, por causa da possibilidade de exulceração, cicatriz ou dermatite.

Os pacientes devem ser orientados a utilizar emolientes / umectantes labiais no início do tratamento para evitar o ressecamento labial.

Reações cutâneas graves (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) associadas ao uso de isotretinoína têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para reações cutâneas graves, e este medicamento deve ser descontinuado se for considerado necessário.

Distúrbios visuais

Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite, conjuntivite, opacidades nas córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente são resolvidos após descontinuação do tratamento. O ressecamento ocular pode ser minimizado com o uso de lubrificantes oculares e lágrimas artificiais. Por causa da possibilidade de ocorrer ceratite, pacientes com ressecamento ocular devem ser monitorados. Pacientes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica, e a suspensão de isotretinoína deve ser considerada. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e os pacientes podem necessitar do uso dos óculos durante o tratamento.

Hipertensão intracraniana benigna

Casos raros de hipertensão intracraniana benigna ("pseudotumor cerebral") têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclinas (vide item "Interações medicamentosas"). Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema. Pacientes com quadro de hipertensão intracraniana benigna devem interromper o uso deste medicamento imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

Distúrbio gastrintestinal

Este medicamento tem sido associado com doença inflamatória intestinal (incluindo ileíte regional e doença de Crohn) em pacientes sem história prévia de desordens intestinais. Pacientes com diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar isotretinoína imediatamente.

Reações alérgicas

Reações anafiláticas têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinoides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e envolvimento extracutâneo, têm sido relatados. Reações alérgicas graves requerem interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

Precauções para grupos de pacientes especiais

Em pacientes de alto risco (com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico) que se submetem ao tratamento com isotretinoína, pode ser necessário realizar os exames dos valores lipídicos e glicemia mais frequentemente.

Em pacientes portadores ou com suspeita de diabetes, recomenda-se a verificação frequente dos níveis da glicose sanguínea. Altos níveis sanguíneos de glicose em jejum e novos casos de diabetes foram diagnosticados durante a terapêutica com este medicamento.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Fertilidade

A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que utilizam isotretinoína (vide item "Características farmacológicas").

Teste de gravidez

Mulheres com potencial reprodutivo devem realizar teste de gravidez antes do tratamento, durante o tratamento e cinco semanas após o término do tratamento com isotretinoína (vide item "Advertências e precauções").

Contracepção

Este medicamento, por ser teratogênico, mulheres com potencial reprodutivo devem cumprir com as informações presentes nesta bula.

Mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e. método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador. Contracepção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica, mesmo em pacientes com amenorreia (vide item "Advertências e precauções").

Pacientes pediátricos

O uso de isotretinoína em pacientes com idade inferior a 12 anos não foi estudado.

Pacientes idosos

Os estudos com isotretinoína em pacientes acima de 65 anos são experimentais em outras condições que não a acne. Como pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal e dislipidemias decorrentes da idade, recomenda-se acompanhamento e monitorização frequente dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides e da função renal.

Pacientes do sexo masculino

Os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários de isotretinoína não são suficientes para representar risco de teratogenicidade.

Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a não repassar a medicação a outras pessoas, principalmente do sexo feminino.

Capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas

Diminuição da visão noturna tem ocorrido durante o tratamento com isotretinoína e, em raros casos, tem persistido após interrupção do tratamento. Por causa do início súbito em alguns casos, os pacientes devem ser avisados desse problema potencial e dos cuidados ao dirigir qualquer veículo ou operar máquina à noite.

Precauções adicionais

Preparações de microdoses de progesterona podem ser um método contraceptivo inadequado durante o tratamento com isotretinoína.

Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento.

A doação de sangue pelos pacientes deve ser evitada durante e até um mês após o tratamento com isotretinoína, para prevenir exposição acidental e risco potencial para fetos de gestantes que se submetam a transfusões.

A medicação deverá ser prescrita em quantidade suficiente para 30 dias de tratamento.

A dispensação da medicação deve seguir o período estabelecido pela regulamentação vigente. Recomenda-se que a dispensação de isotretinoína deva ocorrer no mesmo dia e, no máximo, 7 dias após a data da prescrição.

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

Este medicamento pode causar depressão, psicose, ideias suicidas, tentativas de suicídio e suicídio. O médico deverá avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com isotretinoína e até um mês após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e amarelo crepúsculo, que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A terapêutica concomitante de isotretinoína e vitamina A deve ser evitada, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados.

Raros casos de hipertensão intracraniana benigna, "pseudotumor cerebral", têm sido relatados. Alguns deles envolvendo o uso concomitante de tetraciclinas e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

A terapia combinada de isotretinoína com carbamazepina ou fenitoína pode resultar em redução na concentração plasmática de carbamazepina ou fenitoína, sendo recomendada a monitorização dos níveis séricos desses fármacos, durante o tratamento com isotretinoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com prazo de validade vencido

Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao final do tratamento.

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

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.

Características do medicamento:

Isotretinoína 20 mg: As cápsulas moles têm formato oval e coloração laranja e o conteúdo das cápsulas de isotretinoína apresenta aparência de uma suspensão oleosa de coloração amarela. A isotretinoína cápsulas não apresenta características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outras cápsulas moles.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de isotretinoína devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.

Este medicamento somente deve ser prescrito por médicos que tenham experiência no uso de retinoides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. Pacientes do sexo masculino e feminino devem ser orientados a obter mais informações sobre risco de teratogenicidade de isotretinoína nesta bula.

A resposta terapêutica a isotretinoína e seus efeitos adversos são doses dependente, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento.

O tratamento utilizando isotretinoína deve ser iniciado com 0,5 mg/kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg.

A dose cumulativa de 120 – 150 mg/kg por tratamento tem sido documentada para aumentar o índice de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. Remissão completa da acne ocorre geralmente entre

16 – 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, consequentemente, durante um período maior de tratamento.
Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com isotretinoína deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até oito semanas após o término do tratamento, o uso não deve ser reiniciado antes desse período.

Instruções de dose especial

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento com isotretinoína deve ser iniciado com uma dose menor e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade. A dose deverá ser aumentada até 1 mg/kg/dia ou até a dose diária máxima tolerada pelo paciente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9- REAÇÕES ADVERSAS

Alguns efeitos adversos deste medicamento são doses dependente. Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Alguns podem persistir após a suspensão da medicação.
Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos investigacionais e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com isotretinoína é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e membranas mucosas, por exemplo, dos lábios, da passagem nasal e dos olhos).

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: anemia, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia), elevação da taxa de sedimentação.
Desordens sensoriais: blefarite, conjuntivite, irritação ocular, ressecamento ocular.
Desordens hepáticas e biliares: elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas.
Pele e anexos: fragilidade cutânea, prurido, ressecamento da pele e lábios.
Desordens do sistema musculoesquelético: mialgia (dores musculares), artralgia (dores articulares), lombalgia (dor na região lombar).
Alterações laboratoriais: aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: neutropenia.
Desordens do sistema nervoso central: cefaleia.
Desordens do sistema respiratório: ressecamento da mucosa nasal (epistaxe).
Outras reações: hematúria, proteinúria.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: depressão.
Pele e anexos: alopecia reversível, reações alérgicas da pele.
Outras reações: hipersensibilidade sistêmica.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções: infecções bacterianas locais ou sistêmicas por microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*).
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: linfadenopatia.
Alterações laboratoriais: hiperuricemia, diabetes mellitus, células brancas na urina.
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia, parestesia, síncope.
Desordens sensoriais: distúrbios visuais, catarata lenticular, visão turva, distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), intolerância a lentes de contato, opacidade da córnea, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), ceratite, fotofobia, papiledema, como sinal de hipertensão intracraniana benigna, audição comprometida em algumas frequências e zumbido.
Desordens do sistema respiratório: broncoespasmo (particularmente em pacientes com uma história prévia de asma), ressecamento da faringe (rouquidão).
Desordens do sistema gastrintestinal: colite, ileíte e hemorragia gastrintestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com isotretinoína, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides, apresentam risco de desenvolver pancreatite (pancreatite fatal raramente relatada).
Desordens hepáticas e biliares: hepatite.
Desordens cardiovasculares: palpitação, taquicardia.
Pele e anexos: exantema, acne fulminante, piora da acne (ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas), dermatite facial, distrofia ungueal, hirsutismo, granuloma piogênico, paroníquia, sudorese, hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, aumento na formação de tecidos de granulação.
Desordens do sistema musculoesquelético: hiperosteose, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, fechamento epifisário prematuro, tendinite.
Outras reações: glomerulonefrite, vasculite (inflamação da parede dos vasos) (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, edema e fadiga.

Reações sem frequência estabelecida: diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócritos), respostas alérgicas, infecções (incluindo herpes simples disseminado), irregularidades menstruais, alterações urogenitais não específicas, doença vascular trombótica, perda de peso, adelgaçamento de cabelos e surdez.
- Sistema reprodutivo: disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.

Pós-comercialização
Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (vide item "Advertências e precauções") e infarto cerebral foram relatados com o uso de isotretinoína.
Casos sérios de rabdomiólise foram relatados, frequentemente levando à hospitalização e alguns casos com evolução fatal, particularmente naqueles que realizam atividade física intensa.
Casos de surdez foram relatados com o uso de isotretinoína. Em caso de piora da audição, ou de ocorrência de tinido, o uso de isotretinoína deve ser interrompido, e a avaliação médica, indicada.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE
Sinais de hipervitaminose A podem aparecer em casos de superdose. Lavagem estomacal pode ser indicada nas primeiras horas após a superdose.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

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

Registro: 1.3517.0079

Registrado por:
Althaia S.A Indústria Farmacêutica
Av. Tégula, 888 - Módulo 15
Ponte Alta - Atibaia - SP
CEP 12952-820
CNPJ 48.344.725/0007-19

Produzido por:
Colbrás Indústria e Comércio Ltda.
Estrada dos Estudantes, 349 - Cotia - SP
CNPJ 00.413.925/0001-64





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 24/10/2022.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula*				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
31/07/2024	Gerado no momento do protocolo	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2022 (Roacutan)	4858820/22-0 (Roacutan)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2022 (Roacutan)	Versão inicial	VP/VPS	20 mg c/ 30 cápsulas

Bula Profissional:

Histórico de Alteração da Bula