

**ROTRETIN**  
**isotretinoína**

**EMS S/A**

**Cápsula mole**

**10 mg**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### ROTRETIN

isotretinoína

**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

Cápsula mole de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90\* unidades.

\*Embalagem hospitalar

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula mole de 10 mg contém:

isotretinoína.....10 mg

excipiente\* q.s.p.....1 cap mole

\*óleo de soja, acetato de racealfatocoferol, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma, cera amarela de abelha.

Componentes da cápsula: sorbitol, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro preto, vermelho de ponceau.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**ROTRETIN** 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 pilosebácea 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. A isotretinoína 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  $\geq 120$  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 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 da 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 da isotretinoína no trato gastrointestinal é variável, e a biodisponibilidade absoluta da 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 (C<sub>máx</sub>) de 310 ng/mL (variação: 188 – 473 ng/mL) foi observada de duas a quatro horas após administração de 80 mg/dia da isotretinoína em pacientes em jejum. As concentrações plasmáticas da isotretinoína são cerca de 1,7 vez maiores que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração da 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 da isotretinoína no estado de equilíbrio (C<sub>mín</sub>, 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 foi duas a cinco vezes maior que as concentrações da isotretinoína.

Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual da isotretinoína. Concentrações da isotretinoína na epiderme representam somente a metade daquelas presentes no soro sanguíneo.

### **Metabolismo**

Após administração oral da 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 da isotretinoína. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena da 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 da isotretinoína nos humanos. Estudos de metabolismo *in vitro* têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo da 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. A isotretinoína e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade do CYP.

### **Eliminação**

Após administração oral da isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na urina e nas fezes. Após administração oral da 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.

A isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são observadas em, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento com a isotretinoína.

### **Farmacocinética em populações especiais**

A isotretinoína é contraindicada a pacientes com insuficiência hepática, por isso existe pouca informação sobre a cinética da isotretinoína nessa população.

Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. A isotretinoína pode ser administrada a pacientes com insuficiência renal (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### **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 “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 da 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 “Gravidez e Lactação”).**

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

**ROTRETIN** 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 “Gravidez e Lactação”)], mulheres no período de lactação, hipervitaminose A preexistente (vide “Reações Adversas”), pacientes que fazem uso concomitante de tetraciclinas e derivados (vide “Advertências e Precauções”), pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados (vide “Advertências e Precauções”).

**ROTRETIN** é também contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à isotretinoína ou a algum de seus componentes.

**ROTRETIN** contém óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenado. Portanto, **ROTRETIN** está contraindicado a pacientes alérgicos à soja.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e Precauções”).**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Gravidez

Gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com **ROTRETIN**.

### **ROTRETIN é TERATOGENICO.**

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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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.

**ROTRETIN** 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 **ROTRETIN**;
- 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 **ROTRETIN**, 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 confiável 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN**, 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 EMS, 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**

**ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 “Reações Adversas”). Portanto, **ROTRETIN** 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 de **ROTRETIN** 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 distúrbios 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). **ROTRETIN** 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 ultravioleta 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 tetraciclina (vide “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 de **ROTRETIN** imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

#### **Distúrbio gastrointestinal**

**ROTRETIN** tem sido associado com doença inflamatória intestinal (incluindo ileíte regional e doença de

Crohn) em pacientes sem história prévia de distúrbios intestinais. Pacientes com diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN**, 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 isotretinoína.

### **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 “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 **ROTRETIN** (vide “Advertências e Precauções”).

#### **Contraceção**

**ROTRETIN** por ser teratogênico, mulheres com potencial reprodutivo devem cumprir com as informações (vide “Advertências e Precauções”).

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. Contraceção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica com **ROTRETIN** durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica, mesmo em pacientes com amenorreia (vide “Advertências e Precauções”).

#### **Pacientes pediátricos**

O uso da 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN**.

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 **ROTRETIN**, 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 **ROTRETIN** 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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A terapêutica concomitante de **ROTRETIN** 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 tetraciclina e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

A terapia combinada da 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**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

### **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 físicas e organolépticas:

Cápsula mole na cor rosa, contendo líquido viscoso, amarelo alaranjado e opaco e formato oval.

**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 **ROTRETIN** devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.

**ROTRETIN** 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. A resposta terapêutica a **ROTRETIN** e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento.

O tratamento utilizando **ROTRETIN** 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, conseqüentemente, 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 de **ROTRETIN** são dose-dependentes. 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 **ROTRETIN** 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 gastrointestinal: colite, ileíte e hemorragia gastrointestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com **ROTREIN** 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 e adelgaçamento de cabelos, surdez, 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 “Advertências e precauções”) e infarto cerebral foram relatados com o uso da 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 da isotretinoína. Interrompa o uso da isotretinoína e procure seu médico se sua audição piorar ou se você apresentar tinido. Sua perda auditiva pode ser permanente.

Além disso observou-se alterações ligadas ao sistema reprodutivo como disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.

**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**

MS-1.0235.1123

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

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



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/10/2022**

**bula-prof-546749-EMS**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
05/02/2016	1248731/16-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.	VP / VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas.
14/12/2018	1181596/18-5	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas.

							-Características Farmacológicas -Advertências e Precauções -Cuidados de Armazenamento do Medicamento -Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas -Dizeres Legais	VPS	
13/04/2021	1410604/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas.
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula mole de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades. *Embalagem hospitalar
						9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS		

**ROTRETIN**  
**isotretinoína**

**EMS S/A**

**Cápsula mole**

**20 mg**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### ROTRETIN

isotretinoína

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA.

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

### APRESENTAÇÕES

Cápsula mole de 20 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90\* unidades.

\*Embalagem hospitalar

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula mole de 20 mg contém:

isotretinoína.....20 mg

excipiente\* q.s.p.....1 cap mole

\*óleo de soja, acetato de racealfatocofeol, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma hidrogenado, cera amarela de abelha.

Componentes da cápsula: sorbitol, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio, vermelho de ponceau.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**ROTRETIN** 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 pilosebácea 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. A isotretinoína 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  $\geq$  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 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 da 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 da isotretinoína no trato gastrointestinal é variável e a biodisponibilidade absoluta da 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 (C<sub>máx</sub>) de 310 ng/mL (variação: 188 – 473 ng/mL) foi observada de duas a quatro horas após administração de 80 mg/dia da isotretinoína em pacientes em jejum. As concentrações plasmáticas da isotretinoína são cerca de 1,7 vez maiores que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração da 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 da isotretinoína no estado de equilíbrio (C<sub>mín</sub>, 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 foi duas a cinco vezes maior que as concentrações da isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual da isotretinoína.

Concentrações da isotretinoína na epiderme representam somente a metade daquelas presentes no soro sanguíneo.

### **Metabolismo**

Após administração oral da 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 da isotretinoína. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena da 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 da isotretinoína nos humanos.

Estudos de metabolismo *in vitro* têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo da 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. A isotretinoína e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade do CYP.

### **Eliminação**

Após administração oral da isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na

urina e nas fezes. Após administração oral da 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.

A isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são observadas em, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento com a isotretinoína.

#### **Farmacocinética em populações especiais**

A isotretinoína é contraindicada a pacientes com insuficiência hepática, por isso existe pouca informação sobre a cinética da isotretinoína nessa população.

Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. A isotretinoína pode ser administrada a pacientes com insuficiência renal (vide “Posologia e Modo de Usar”).

#### **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 “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 da 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 “Gravidez e Lactação”).**

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

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio e vermelho de ponceau que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Atenção: Contém sorbitol.**

**ROTRETIN** 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 “Gravidez e Lactação”)], mulheres no período de lactação, hipervitaminose A preexistente (vide “Reações Adversas”),

pacientes que fazem uso concomitante de tetraciclina e derivados (vide “Advertências e Precauções”), pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados (vide “Advertências e Precauções”).

**ROTRETIN** é também contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à isotretinoína ou a algum de seus componentes.

Atenção: este medicamento contém soja. **ROTRETIN** contém óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenado. Portanto, **ROTRETIN** está contraindicado a pacientes alérgicos à soja.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e Precauções”).**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Gravidez

Gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com **ROTRETIN**.

### **ROTRETIN é TERATOGENICO.**

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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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.

**ROTRETIN** 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 **ROTRETIN**;
- 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 **ROTRETIN**, 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN**, 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 EMS, 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**

**ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 “Reações Adversas”). Portanto, **ROTRETIN** 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 de **ROTRETIN** 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 distúrbios 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). **ROTRETIN** 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 ultravioleta 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 tetraciclina (vide “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 de **ROTRETIN** imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

### **Distúrbio gastrointestinal**

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

### **Reações alérgicas**

Reações anafiláticas têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinóides. 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 **ROTRETIN**, 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 isotretinoína.

### **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 “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 **ROTRETIN** (vide “Advertências e Precauções”).

### **Contraceção**

**ROTRETIN** por ser teratogênico, mulheres com potencial reprodutivo devem cumprir com as informações (vide “Advertências e Precauções”).

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. Contraceção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica com **ROTRETIN** durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica, mesmo em pacientes com amenorreia (vide “Advertências e Precauções”).

### **Pacientes pediátricos**

O uso da 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 da 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 **ROTRETIN**.

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 **ROTRETIN**, para prevenir exposição acidental e risco potencial para fetos de gestantes que se submetam a transfusões.

**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.**

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 **ROTRETIN** 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 hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada três meses ou mais frequentemente, se houver**

## **indicação clínica.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A terapêutica concomitante de **ROTRETIN** 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 tetraciclina e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

A terapia combinada da 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**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

### **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 físicas e organolépticas:

Cápsula mole na cor castanha/violeta, contendo líquido viscoso, amarelo alaranjado e opaco e formato oval.

**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 **ROTRETIN** devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.

**ROTRETIN** 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. A resposta terapêutica a **ROTRETIN** e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento.

O tratamento utilizando **ROTRETIN** 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, conseqüentemente, 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 **ROTRETIN** 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 **ROTRETIN** 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 de **ROTRETIN** são dose-dependentes. 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 gastrointestinal: colite, ileíte e hemorragia gastrointestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com **ROTRETIN** 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 “Advertências e Precauções”) e infarto cerebral foram relatados com o uso da 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 da isotretinoína. Em caso de piora da audição, ou de ocorrência de tinido, o uso da 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**

Registro: 1.0235.1123

Registrado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Hortolândia/SP

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - COM RETENÇÃO DA RECEITA**

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

**SAC: 0800 019 19 14**



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

**bula-prof-546749-EMS**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
05/02/2016	1248731/16-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.	VP / VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas.
14/12/2018	1181596/18-5	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas.
							-Características Farmacológicas -Advertências e Precauções -Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	

							-Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas -Dizeres Legais		
13/04/2021	1410604/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90 (embalagem hospitalar) cápsulas.
17/10/2022	4829114/22 -5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Cápsula mole de 20 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades. *Embalagem hospitalar
03/11/2022	4899527/22-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP	Cápsula mole de 20 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades. *Embalagem hospitalar
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
03/2024	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO	VP	Cápsula mole de 20 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades. *Embalagem hospitalar

							GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VPS	
							COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS		