

Retinóide de ação anti-seborréica específica para tratamento oral da acne grave, nódulo-cística e conglobata, e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Roacutan®

Nome genérico: isotretinoína

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

Cápsulas gelatinosas de 10 mg e 20 mg. Uso oral. Caixa com 30 cápsulas.

USO ADULTO

Composição

Cada cápsula de **Roacutan®** 10 mg contém:

Ingrediente ativo: 13-*cis*-retinóico..... 10 mg

Cada cápsula de **Roacutan®** 20 mg contém:

Ingrediente ativo: 13-*cis*-retinóico 20 mg

Excipientes: óleo de soja, cera amarela, óleo de soja hidrogenado e óleos vegetais parcialmente hidrogenados.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O **Roacutan®** contém em sua fórmula uma substância derivada da vitamina A - a isotretinoína. A melhora clínica da acne grave está associada à supressão da atividade e diminuição do tamanho das glândulas produtoras de sebo. O tempo médio de início de ação farmacológica com repercussão clínica é variável, mas estimado entre 8 -16 semanas.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

O **Roacutan®** deve ser usado somente para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata ou acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a tratamentos anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes de uso tópico).

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Roacutan® é contra-indicado para mulheres com potencial de engravidar a menos que a paciente do sexo feminino satisfaça todas as condições a seguir:

- ela deve ter acne grave resistente às terapêuticas convencionais;
 - ela deve ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
 - ela deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e até 1 mês após o término do tratamento com **Roacutan®**;
 - ela deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
 - ela deve confirmar que compreendeu as precauções;
-

- ela deve ser capaz de usar medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- ela deve usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início da terapêutica com **Roacutan**[®], durante a terapêutica e até 1 mês após a descontinuação da terapêutica (vide item *Precauções*);
- ela deve ter um teste de gravidez confiável negativo no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- ela deve iniciar a terapêutica com **Roacutan**[®] somente no 2^o ou 3^o dia do próximo ciclo menstrual normal;
- no caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e de modo contínuo 1 mês antes, durante e até 1 mês após a terapêutica com **Roacutan**[®] e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- ela deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de submeter-se a medidas contraceptivas confiáveis como foi explicado para ela.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais devido à história de infertilidade (exceto no caso de histerectomia) ou que dizem não apresentar atividade sexual devem ser aconselhadas a usar medidas contraceptivas eficazes enquanto receberem isotretinoína, seguindo as instruções acima.

Roacutan[®] está também contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática, hipervitaminose A preexistente, valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados, alergia à droga ou a qualquer substância contida na cápsula.

Advertências e Precauções

A doação de sangue deve ser evitada durante e até um mês após o término do tratamento com **Roacutan**[®].

Depressão, sintomas psicóticos e raras tentativas de suicídio foram relatados nos pacientes tratados com **Roacutan**[®]. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, 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, se necessário.

Principais interações medicamentosas

O uso de **Roacutan**[®] e vitamina A deve ser evitado, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados. Como o uso de tetraciclinas e derivados junto com **Roacutan**[®] pode causar uma elevação na pressão intracraniana, sua combinação com **Roacutan**[®] é contra-indicada.

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

Microdoses de progesterona como método contraceptivo pode ser inadequado durante o tratamento com **Roacutan**[®].

Roacutan[®] não deve ser utilizado por outras vias que não a recomendada nesta bula.

Gravidez e amamentação

O **Roacutan**[®] é teratogênico, isto é, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou mesmo até um mês após sua interrupção. Por este motivo, **Roacutan**[®] não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que possam engravidar. No caso de gravidez durante a administração de **Roacutan**[®], em qualquer quantidade ou mesmo durante curtos períodos, existe um risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada (envolvendo em particular o sistema nervoso central, o coração e os grandes vasos sanguíneos). Todos os fetos expostos podem potencialmente ser afetados. Há também um risco elevado de aborto espontâneo.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com **Roacutan**[®] ou durante o mês seguinte após sua interrupção, o médico deverá ser imediatamente informado.

Roacutan[®] pode passar para o leite materno e por este motivo mulheres que estão amamentando não devem tomar este medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Devido à possibilidade de diminuição da visão noturna, deve-se ter cuidados ao dirigir veículos ou operar máquinas.

ESSE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS OU QUE POSSAM FICAR GRÁVIDAS DURANTE O TRATAMENTO.

Informe ao seu médico se está amamentando.

Este medicamento é contra-indicado para menores de 12 anos.

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

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

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

4. MODO DE USO

O conteúdo das cápsulas de **Roacutan**[®] apresenta aparência de uma suspensão homogênea, de cor amarelo escuro. **Roacutan**[®] não apresenta características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outras cápsulas gelatinosas moles.

As cápsulas de **Roacutan**[®] devem ser engolidas, sem mastigar, durante as refeições.

Roacutan[®] somente deve ser prescrito por médicos que tenham experiência no uso de retinóides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. Pacientes do sexo masculino e feminino devem receber uma cópia do guia do paciente e guia de contracepção.

A resposta terapêutica ao **Roacutan**[®] e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dosagem durante o tratamento. O tratamento com **Roacutan**[®] 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 em 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 a taxa de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica portanto varia em função da dose diária. Remissão completa da acne ocorre geralmente nas 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 **Roacutan**[®] deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até 8 semanas após o término do tratamento, o retratamento não deve ser iniciado antes deste período.

As cápsulas deverão ser ingeridas com alimentos, uma ou duas vezes ao dia.

No caso de omissão ou esquecimento de dose por um dia, deve-se ingerir a dose prescrita normalmente no dia seguinte, não devendo ser dobrada a dose.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

O **Roacutan**[®] só deve ser usado quando receitado por um médico. Além disso, seu uso pode ocasionar efeitos colaterais, que exigem acompanhamento médico constante. **Roacutan**[®] não deve ser repassado a qualquer outra pessoa.

Alguns dos efeitos adversos do **Roacutan**[®] 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, sendo que alguns podem persistir após a suspensão da medicação.

Os eventos adversos listados abaixo refletem a experiência de estudos investigacionais e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com **Roacutan**[®] 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, passagem nasal e olhos).

Sintomas relacionados com hipervitaminose A: os seguintes sintomas são os efeitos indesejáveis mais freqüentemente relatados do **Roacutan**[®] - secura de pele e mucosas, isto é, de lábios, mucosa nasal (epistaxe), faringe (rouquidão), olhos (conjuntivite, opacidade da córnea, e intolerância a lentes de contato).

Pele e anexos: exantema, prurido, dermatite facial, sudorese, granuloma piogênico, paroníquia, distrofia ungueal, aumento na formação de tecidos de granulação, adelgaçamento de cabelos, alopecia reversível, acne fulminante, hirsutismo, hiperpigmentação, fotossensibilidade, reações alérgicas, fragilidade cutânea. Piora da acne ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas.

Desordens do sistema músculo-esquelético: mialgia (dores musculares) com ou sem aumento da CPK (vide item *Advertências e Precauções*), artralgia (dores articulares), hiperostose, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões e outras alterações ósseas, redução na densidade óssea, lombalgia, fechamento epifisário prematuro, tendinite.

Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: alterações comportamentais, cefaléia, aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), convulsões, depressão (vide item *Advertências e Precauções*), tentativa de suicídio, suicídio. Embora a relação causal não tenha sido estabelecida, cuidados especiais devem ser dados para pacientes com história de depressão e todos os pacientes devem ser monitorizados para sinais de depressão e encaminhados para o tratamento apropriado, se necessário.

Desordens sensoriais: casos isolados de distúrbios visuais, fotofobia, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), raros distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), catarata lenticular, ceratite, visão turva, blefarite, conjuntivite, irritação ocular, papiledema como sinal de hipertensão intracraniana benigna, redução da audição em algumas freqüências e zumbido, têm sido reportados.

Desordens do sistema gastrintestinal: náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal como doença de Crohn, colites, ileíte e hemorragia têm sido relatadas. Pacientes tratados com **Roacutan**[®]

especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides apresentam risco de desenvolverem pancreatite. Pancreatite fatal tem sido raramente relatada (vide item *Recomendações*).

Desordens hepáticas e biliares: elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas, alguns casos de hepatite. Em muitos desses casos, as alterações ocorreram dentro da variação normal e os valores retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Em outros casos, entretanto, foi necessário reduzir a dose ou descontinuar o tratamento com **Roacutan**[®].

Desordens do sistema respiratório: broncoespasmo tem sido raramente relatado; algumas vezes em pacientes com uma história prévia de asma.

Desordens sangüíneas: diminuição da contagem de células brancas sangüíneas, neutropenia, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócrito), anemia, elevação da taxa de sedimentação, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia).

Achados laboratoriais: aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL, hiperuricemia. Raros casos de diabetes têm sido diagnosticados (vide item *Advertências e Precauções*).

Infecções: infecções locais ou sistêmicas por microorganismos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*).

Outras reações: linfadenopatia, vasculite (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, reações alérgicas, hipersensibilidade sistêmica, hematúria e glomerulonefrite.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Sinais de hipervitaminose A (secura nos lábios, rachaduras na pele, dor de cabeça e perturbações visuais) podem aparecer em casos de superdosagem. Interrompa o uso da medicação e informe imediatamente ao seu médico.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

As cápsulas de **Roacutan**[®] devem ser armazenadas em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Armazenado na embalagem original encontra-se protegido da umidade e da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não use o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A isotretinoína, substância ativa de **Roacutan**[®], é um estereoisômero sintético do ácido all-trans-retinóico (tretinoína). Ela é muito eficaz na cura da acne, pois afeta todos os fatores etiológicos da doença: produção sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização do ducto com *Propionibacterium acnes* e processo inflamatório.

O mecanismo de ação do **Roacutan**[®] ainda não foi elucidado em detalhes, mas já se estabeleceu que a melhora observada no quadro clínico da acne grave está associada com a supressão dose-dependente da atividade da glândula sebácea e com a redução no tamanho das glândulas sebáceas demonstrada histologicamente. Estabeleceu-se, também, o efeito antiinflamatório dérmico da isotretinoína.

Farmacocinética

Sendo a cinética da isotretinoína e seus metabólitos lineares, suas concentrações plasmáticas durante o tratamento podem ser preditas através de uma única informação. Esta propriedade também demonstra alguma evidência de que a atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras não seja induzida pela isotretinoína.

Absorção

A absorção de isotretinoína no trato gastrointestinal é variável; a biodisponibilidade absoluta de isotretinoína não foi determinada, pois a preparação venosa 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 estáveis com acne, uma concentração sangüínea de pico ($C_{m\acute{a}x}$) de 310 ng/mL (variação: 188-473 ng/mL) foi observada 2-4 horas após administração de 80 mg/dia de isotretinoína em jejum. As concentrações plasmáticas de isotretinoína são cerca de 1,7 vezes maiores que as concentrações sangüíneas devido à baixa penetração de isotretinoína dentro das hemácias.

Quando a isotretinoína é ingerida com alimentos, sua biodisponibilidade é dobrada em relação ao jejum.

Distribuição

A isotretinoína liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente albumina (99,9%), portanto, a fração livre da droga (farmacologicamente ativa) é menor que 0,1% em uma ampla variedade de concentrações terapêuticas.

O volume de distribuição da isotretinoína é desconhecido no homem, uma vez que não se dispõe da mesma para administração intravenosa.

Concentrações sangüíneas constantes ($C_{min,ss}$) de isotretinoína 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 nestes pacientes foi 2-5 vezes maior que concentrações de isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual de isotretinoína. Concentrações de isotretinoína na epiderme representam metade da concentração plasmática.

Metabolismo

Após administração oral de isotretinoína, três metabólitos principais têm sido identificados no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ambos ácido trans-retinóico), e 4-oxo-tretinoína. O principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas constantes 2,5 vezes maior que os outros compostos. Outros metabólitos foram detectados, porém não 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 envolvendo 74 pacientes demonstrou que a administração oral de 4-oxo-isotretinoína resultou numa redução significativa da taxa de excreção de sebo, comprovando que a 4-oxo-isotretinoína contribui de forma significativa na atividade terapêutica do **Roacutan**[®]. Neste 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 (ambos ácido trans-retinóico) são metabolizados reversivelmente (interconvertidos), o metabolismo da tretinoína é relacionado com o da isotretinoína. O metabolismo pré-sistêmico da isotretinoína foi demonstrado em um estudo clínico que envolveu 10 voluntários. Circulação êntero-hepática pode ter um papel importante na farmacocinética de isotretinoína nos humanos.

Estudos de metabolismo *in vitro* têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas CYP no metabolismo de isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma forma isolada parece ter um papel predominante. CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, e possivelmente CYP3A4 parecem ter as maiores contribuições no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína. CYP2C9, CYP2B6, e

possivelmente CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6 e CYP2E1 contribuem para o metabolismo da isotretinoína. CYP26 é também conhecido como metabolizador de retinóides. **Roacutan**[®] e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade da 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 da droga inalterada em pacientes com acne ocorre em 19 horas, em média. A meia-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é maior, sendo 29 horas, em média. Isotretinoína é um retinóide fisiológico e, concentrações endógenas de retinóides são atingidas em aproximadamente duas semanas após o término do tratamento com **Roacutan**[®].

Farmacocinética em populações especiais

Sendo o **Roacutan**[®] contra-indicado para pacientes com insuficiência hepática, existe pouca informação sobre a cinética do **Roacutan**[®] nessa população.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A hiperqueratinização da unidade pilosebácea leva a compactação dos corneócitos no ducto e obstrução pela queratina e do excesso de sebo. Ocorre a formação dos comedões e, eventualmente, das lesões inflamatórias. **Roacutan**[®] inibe a proliferação dos sebócitos e parece regularizar o processo de diferenciação celular. O sebo é o principal substrato para o crescimento do *Propionibacterium acnes*, de modo que 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 com 88 pacientes, portadores de acne grave e/ou quadros resistentes a terapêutica convencional, tratados com isotretinoína oral na dose diária de 0,5-1mg/Kg/dia e dose cumulativa ≥ 120 mg/Kg, resultou em 85% de melhora clínica após 4 meses de tratamento. Os pacientes foram acompanhados durante 10 anos após o término do tratamento: 60% apresentaram remissão completa da doença e 23% necessitaram de um segundo curso de tratamento.

Referência bibliográfica

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. INDICAÇÕES

Roacutan[®] está indicado no 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).

4. CONTRA INDICAÇÕES

Roacutan[®] é contra-indicado 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, insuficiência hepática, hipervitaminose A preexistente, pacientes fazendo uso concomitante de tetraciclina e derivados, pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados. **Roacutan**[®] é também contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à droga ou a algum de seus componentes. **Roacutan**[®] contém óleo de

amendoim, óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenada e óleo de soja hidrogenada. Portanto, **Roacutan**[®] está contra-indicado em pacientes alérgicos à soja ou amendoim.

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

As cápsulas de **Roacutan**[®] devem ser engolidas, sem mastigar, durante as refeições.

As cápsulas de **Roacutan**[®] devem ser armazenadas em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Armazenado na embalagem original encontra-se protegido da umidade e da luz.

6. POSOLOGIA

Roacutan[®] somente deve ser prescrito por médicos que tenham experiência no uso de retinóides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. Pacientes do sexo masculino e feminino devem receber uma cópia do guia do paciente e guia de contracepção.

A resposta terapêutica ao **Roacutan**[®] e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dosagem durante o tratamento. O tratamento com **Roacutan**[®] 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 em 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 a taxa de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. Remissão completa da acne ocorre geralmente nas 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 **Roacutan**[®] deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até 8 semanas após o término do tratamento, o retratamento não deve ser iniciado antes deste período.

As cápsulas deverão ser ingeridas com alimentos, uma ou duas vezes ao dia.

Instruções de dosagem especial

Em pacientes com insuficiência renal grave o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor (p.e., 10 mg/dia) e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade. A dose deverá ser aumentada até 1mg/kg/dia ou até a dose diária máxima tolerada pelo paciente.

7. ADVERTÊNCIAS

Roacutan[®] deve ser prescrito apenas por médicos com experiência com o uso de retinóides sistêmicos e que entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína.

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

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

A função hepática ou enzimas devem ser examinadas antes e 1 mês após o início do tratamento e subseqüentemente a cada 3 meses ou mais freqüentemente 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 alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Os lípides séricos (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e subsequentemente a cada 3 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.

Está recomendado o controle clínico para elevações significativas dos níveis séricos de triglicérides, níveis superiores a 800 mg/dL ou 9 mmol/L são algumas vezes, associados com pancreatite aguda, quadro potencialmente fatal. Portanto, **Roacutan**[®] deve ser interrompido em casos de hipertrigliceridemia descontrolada ou sintomas de pancreatite.

Insuficiência renal aguda ou crônica graves não afetam a farmacocinética da isotretinoína.

Roacutan[®] pode ser administrado a pacientes com insuficiência renal. Nesses casos, recomenda-se iniciar o tratamento com baixas doses e aumentar progressivamente até a dose máxima tolerada pelo paciente.

Depressão, sintomas psicóticos e raras tentativas de suicídio foram relatados nos pacientes tratados com **Roacutan**[®] (vide item *Reações Adversas*). 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 do **Roacutan**[®] pode não resultar em alívio dos sintomas e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises, hiperostose 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 aquela recomendada para o tratamento da acne. Entretanto, uma avaliação cuidadosa do risco-benefício deve ser realizada para cada paciente.

Mialgia e artralgia podem ocorrer e podem estar associadas com redução da tolerância ao exercício intenso (vide item *Reações Adversas*). Aumentos isolados de CPK séricos têm sido relatados em pacientes tratados com **Roacutan**[®], particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Exacerbações agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de 7-10 dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose.

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

O uso associado de agentes queratolíticos ou esfoliantes tópicos deve ser evitado pelo risco de irritação cutânea.

Dermabrasão agressiva, química e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados em pacientes em uso de isotretinoína e até 5 a 6 meses após o tratamento devido ao risco de cicatrização hipertrófica em áreas atípicas e mais raramente hiper ou hipopigmentação nas áreas tratadas.

Depilação mecânica (com cera) deve ser evitada durante e pelo menos por um período de 6 meses após o tratamento devido a 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.

Diminuição da visão noturna tem ocorrido durante o tratamento com isotretinoína e em raros casos tem persistido após interrupção do tratamento (vide item *Reações Adversas*). Devido ao início súbito em alguns casos, os pacientes devem ser avisados deste problema potencial e dos cuidados ao dirigir ou operar qualquer veículo à noite. Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite, conjuntivite, opacidades córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente se resolvem após descontinuação do tratamento. O ressecamento ocular pode ser minimizado com o uso de lubrificantes oculares e lágrimas artificiais. Devido à possibilidade de ocorrer ceratite, pacientes com ressecamento ocular devem ser monitorados. Pacientes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica e considerar a suspensão de **Roacutan**[®]. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato e os pacientes podem necessitar do uso dos óculos durante o tratamento.

Casos raros de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclina. Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna

incluem cefaléia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema. Pacientes com quadro de hipertensão intracraniana benigna devem interromper o uso de **Roacutan**[®] imediatamente. **Roacutan**[®] 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 **Roacutan**[®] imediatamente.

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 **Roacutan**[®], exames dos valores lipídicos e glicemia realizados mais freqüentemente podem ser necessários.

Em pacientes portadores ou com suspeita de diabetes, recomenda-se a verificação freqüente dos níveis da glicose sanguínea. Altos níveis sanguíneos de glicose em jejum, e novos casos de diabetes foram diagnosticados durante a terapêutica com **Roacutan**[®].

Recomendações

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, **Roacutan**[®] deve ser descontinuado caso ocorra hipertrigliceridemia incontrolável ou sintomas de pancreatite.

Gravidez e lactação

Gravidez é uma contra-indicação absoluta para o tratamento com **Roacutan**[®]. Caso ocorra gravidez durante o tratamento ou no mês seguinte ao término da medicação, apesar das precauções, há um grande risco de malformações graves no feto.

Isotretinoína é altamente teratogênica. Existe um risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada no caso de gravidez durante a administração de isotretinoína oral, em qualquer quantidade, mesmo durante curtos períodos. Todos os fetos expostos podem potencialmente ser afetados.

Roacutan[®] é contra-indicado a mulheres com potencial de engravidar a menos que a paciente do sexo feminino satisfaça todas as condições seguintes:

- ela 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 5 semanas após o término do tratamento. Os resultados desses testes devem ser documentados.
 - ela deve ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
 - ela deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e 1 mês após tratamento com **Roacutan**[®];
 - ela entende o risco teratogênico;
 - ela deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
 - ela entende a necessidade de rigoroso controle mensal;
 - ela está informada e entende as potenciais conseqüências da gestação e que necessita de rápida avaliação médica se ocorrer risco de gestação.
 - mesmo em amenorréia ela deve manter todas as recomendações de contracepção efetiva;
 - ela deve confirmar que compreendeu as precauções;
 - ela usa e entende a necessidade de usar medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
-

- ela deve usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início da terapêutica com **Roacutan**[®], durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica (vide item *Advertências e Precauções*); preferencialmente devem utilizar dois métodos contraceptivos complementares, sendo um hormonal e outro de barreira.
- ela deve ter um teste de gravidez confiável negativo no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez; ela aceita realizar o teste de gravidez durante e cinco semanas após a interrupção do tratamento.
- ela deve iniciar a terapêutica com **Roacutan**[®] somente no 2^o ou 3^o dia do próximo ciclo menstrual normal;
- no caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e ininterruptas 1 mês antes, durante e até 5 semanas após a terapêutica com **Roacutan**[®] e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- ela deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de submeter-se a medidas contraceptivas confiáveis como foi explicado para ela.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais devido à história de infertilidade (exceto no caso de histerectomia) ou que dizem não apresentar atividade sexual devem ser aconselhadas a usar medidas contraceptivas eficazes enquanto tomarem isotretinoína, seguindo as instruções acima.

Segundo a Portaria 344/98, a isotretinoína deve ser prescrita acompanhada da Notificação de Receita Especial para os retinóides 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.

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 um 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 3 semanas após a última relação sexual sem proteção. O médico deve orientar a paciente em relação as 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 5 semanas do término do tratamento, o teste de gravidez deverá ser realizado para excluir gestação.

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

A dispensação da medicação deve ocorrer no período máximo de 30 dias após a emissão da receita.

Caso ocorra uma gravidez, apesar dessas precauções, na vigência do tratamento com **Roacutan**[®] ou durante o mês seguinte, há um grande risco de malformação grave do feto (envolvendo em particular o sistema nervoso central, o coração e os grandes vasos sanguíneos). Há também um risco elevado de aborto espontâneo.

Foram documentadas as principais anormalidades fetais humanas associadas à administração de **Roacutan**[®], incluindo: anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação/anormalidade cerebelar e 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, defeitos septais), anormalidades no timo e glândulas paratireóides. Há também aumento na incidência de abortos espontâneos.

O **Roacutan**[®] é altamente lipofílico, sendo a passagem da droga para o leite materno muito provável. Devido aos efeitos adversos potenciais, o uso de **Roacutan**[®] deve ser evitado durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

ESSE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS OU QUE POSSAM FICAR GRÁVIDAS DURANTE O TRATAMENTO.

Pacientes do sexo masculino: os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários de Roacutan[®] não é suficiente 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.

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

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 freqüente dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides e da função renal.

Pacientes pediátricos

O uso de **Roacutan**[®] em pacientes com idade inferior a 12 anos não tem sido estudado.

Instruções de dosagem especial

Em pacientes com insuficiência renal grave o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor (p.e., 10 mg/dia) e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade. A dose deverá ser aumentada até 1mg/kg/dia ou até a dose diária máxima tolerada pelo paciente.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapêutica concomitante de **Roacutan**[®] 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.

Microdoses de progesterona é um método contraceptivo inadequado durante o tratamento com isotretinoína.

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

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Alguns dos efeitos adversos do **Roacutan**[®] 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 abaixo refletem a experiência de estudos investigacionais e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com **Roacutan**[®] 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, passagem nasal e olhos).

Sintomas relacionados com hipervitaminose A: os seguintes sintomas são os efeitos indesejáveis mais freqüentemente relatados do **Roacutan**[®] - secura de pele e mucosas, isto é, de lábios, mucosa nasal (epistaxe), faringe (rouquidão), olhos (conjuntivite, opacidade da córnea, e intolerância a lentes de contato).

Pele e anexos: exantema, prurido, dermatite facial, sudorese, granuloma piogênico, paroníquia, distrofia ungueal, aumento na formação de tecidos de granulação, adelgaçamento de cabelos, alopecia reversível, acne fulminante, hirsutismo, hiperpigmentação, fotossensibilidade, reações alérgicas, fragilidade cutânea. Piora da acne ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas.

Desordens do sistema músculo-esquelético: mialgia (dores musculares) com ou sem aumento da CPK (vide item *Advertências e Precauções*), artralgia (dores articulares), hiperostose, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões e outras alterações ósseas, redução na densidade óssea, lombalgia, fechamento epifisário prematuro, tendinite.

Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: alterações comportamentais, cefaléia, aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), convulsões, depressão (vide item *Advertências e Precauções*), tentativa de suicídio, suicídio. Embora a relação causal não tenha sido estabelecida, cuidados especiais devem ser dados para pacientes com história de depressão e todos os pacientes devem ser monitorizados para sinais de depressão e encaminhados para o tratamento apropriado, se necessário.

Desordens sensoriais: casos isolados de distúrbios visuais, fotofobia, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), raros distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), catarata lenticular, ceratite, visão turva, blefarite, conjuntivite, irritação ocular, papiledema como sinal de hipertensão intracraniana benigna, redução da audição em algumas freqüências e zumbido, tem sido reportados.

Desordens do sistema gastrintestinal: náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal como colite, ileíte e hemorragia têm sido relatadas. Pacientes tratados com **Roacutan**[®] especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides apresentam risco de desenvolverem pancreatite. Pancreatite fatal tem sido raramente relatada (vide item *Recomendações*).

Desordens hepáticas e biliares: elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas, alguns casos de hepatite. Em muitos desses casos, as alterações ocorreram dentro da variação normal e os valores retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Em outros casos, entretanto, foi necessário reduzir a dose ou descontinuar o tratamento com **Roacutan**[®].

Desordens do sistema respiratório: broncoespasmo tem sido raramente relatado; algumas vezes em pacientes com uma história prévia de asma.

Desordens sangüíneas: diminuição da contagem de células brancas sangüíneas, neutropenia, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócrito), anemia, elevação da taxa de sedimentação, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia).

Achados laboratoriais: aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL, hiperuricemia. Raros casos de diabetes têm sido diagnosticados (vide item *Advertências e Precauções*).

Infecções: infecções locais ou sistêmicas por microorganismos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*).

Outras reações: linfadenopatia, vasculite (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, reações alérgicas, hipersensibilidade sistêmica, hematúria e glomerulonefrite.

11. SUPERDOSE

Sinais de hipervitaminose A podem aparecer em casos de superdosagem. Lavagem estomacal pode ser indicada nas primeiras horas após a superdosagem.

12. ARMAZENAGEM

As cápsulas de **Roacutan**[®] devem ser armazenadas em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Armazenado na embalagem original encontra-se protegido da umidade e da luz.

MS-1.0100.0182

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

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
por R. P. Scherer GmbH & Co. KG, Eberbach, Alemanha

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

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

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

CDS 1.3E
