

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, CONCENTRAÇÕES DOS MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTE, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, EMBALAGEM E TAMANHOS DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Denominação inventada</u>	<u>Concentração</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Tamanho da embalagem</u>
Áustria	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Bélgica	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Dinamarca	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Scheritonin	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Finlândia	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
França	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess	Scheritonin	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180

Alemanha	Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Grécia	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Irlanda	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	5 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Itália	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Rexidal	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Luxemburgo	Schering Health Care Ltd. The Brow, Burgess	Lurantal	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180

Holanda	Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	20mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Schering Health Care Ltd.	Lurantal	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Portugal	Schering Health Care Ltd.	Scheritronin	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritronin	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Espanha	Schering Health Care Ltd.	Trivane	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Trivane	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Reino Unido	Schering Health Care Ltd.	Isotretinoin	5 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Isotretinoin	10 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Isotretinoin	20 mg	Cápsulas moles	Via oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE Isotretinoína / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (vide Anexo I)

A isotretinoína (ácido 13-cis retinóico) é um composto retinóide e um derivado da vitamina A. A isotretinoína é utilizada no tratamento sistémico do acne. Tal como outros retinóides, a isotretinoína é teratogénica e está contra-indicada durante a gravidez para evitar malformações congénitas.

Isotretinoína / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane foram objecto de uma autorização de introdução no mercado no RU, sendo essencialmente semelhantes (genéricos) ao original Roaccutane da Roche. Antes de concluído o procedimento de reconhecimento mútuo em todos os Estados-Membros (excepto a Suécia), a França apresentou à EMEA um recurso alegando que o programa de prevenção da gravidez tal como proposto no Resumo das Características do Medicamento (RCM) não era aceitável, tendo solicitado a introdução de alterações em várias secções do RCM. Além disso, a França considerou que o período de cinco anos para o relatório PSUR sobre a isotretinoína não era aceitável.

Com base nos fundamentos do recurso e nas perguntas do CPMP, o requerente propôs um programa de Prevenção da Gravidez e uma actualização do Resumo das Características do Medicamento.

- Questões relativas à qualidade

Não foram identificadas questões significativas no que se refere à qualidade e as informações farmacêuticas do RCM foram completadas, com excepção das secções que deverão ser introduzidas a nível nacional.

- Questões relativas à eficácia

A reconfirmação da bioequivalência no original foi apresentada durante o procedimento.

A eficácia do medicamento está estabelecida, tendo no entanto sido reconsiderada a população alvo a tratar.

O CPMP observou que a justificação para uma terapêutica de primeira linha do acne grave não se baseava em ensaios clínicos formais, mas em pareceres clínicos publicados. Considerando que as indicações devem reflectir o perfil de benefício/risco da isotretinoína na população alvo, tendo em conta o risco teratogénico bem como outros efeitos indesejáveis graves associados à isotretinoína, o CPMP recomendou a seguinte indicação terapêutica:

“manifestações de acne grave (tal como acne cístico, acne conglobata ou acne desfigurante) resistente a períodos adequados de tratamento-padrão com agentes antibacterianos sistémicos e terapêutica tópica.”

Em adultos, o tratamento com isotretinoína deve ter início com uma dose diária de 0,5 mg/kg. A resposta terapêutica à isotretinoína bem como alguns efeitos indesejáveis estão relacionados com a dose e variam com os doentes. Deste modo, verifica-se a necessidade de um ajustamento individual da dose durante o tratamento. Para a maioria dos doentes, as doses variam entre 0,5 e 1,0 mg/kg por dia. As percentagens de remissão e recidivas a longo prazo dependem mais da dose total administrada do que da duração do tratamento ou da dose diária. Foi demonstrado que não são esperados benefícios adicionais substanciais para além da dose cumulativa de tratamento de 120-150 mg/kg. A duração do tratamento depende da dose diária individual. Uma sequência de tratamento de 16 a 24 semanas é normalmente suficiente para se atingir a remissão.

- Questões de segurança

A questão principal em matéria de segurança foi a definição, no Resumo das Características do Medicamento, da recomendação tendente a assegurar que as mulheres com potencial para engravidar não estão grávidas aquando do início do tratamento, não engravidam durante o mesmo, nem, pelo menos, um mês após a interrupção da terapêutica com isotretinoína, com base na proposta do requerente do programa de prevenção da gravidez.

Sobre esta questão, o CPMP considerou o seguinte:

- A isotretinoína (oral) só deve ser prescrita a mulheres com potencial para engravidar se forem adoptadas medidas contraceptivas rigorosas, baseadas no programa de prevenção da gravidez do titular da autorização de introdução no mercado. Esta disposição aplica-se também a mulheres que não estejam sexualmente activas, a não ser que o médico considere existirem razões determinantes para concluir a ausência de risco de gravidez.
- A isotretinoína está contra-indicada em mulheres com potencial para engravidar, excepto se se verificar que a doente:
 - apresenta acne grave (tal como acne cístico, acne conglobata ou acne desfigurante) resistente a períodos adequados de tratamento-padrão com agentes antibacterianos sistémicos e terapêutica tópica;
 - compreende o risco teratogénico;
 - compreende a necessidade de um acompanhamento mensal rigoroso;
 - compreende e aceita a necessidade de efectuar uma contracepção eficaz, sem interrupção, um mês antes do início do tratamento, durante o tratamento e um mês após o termo do mesmo. devendo ser utilizado, pelo menos, um método de contracepção, mas preferencialmente dois complementares, incluindo um método de barreira.
 - ainda que com amenorreia, deve observar todos os procedimentos de uma contracepção eficaz;
 - deve ser capaz de cumprir medidas contraceptivas eficazes;
 - está informada e compreende as consequências potenciais da gravidez e a necessidade de acorrer rapidamente à consulta perante um risco de gravidez;
 - reconhece a necessidade dos testes de gravidez e aceita submeter-se a estes testes antes, durante o tratamento e cinco semanas após o termo do mesmo;
 - declara explicitamente que compreendeu as medidas de precaução necessárias e os perigos associados ao tratamento com isotretinoína.
- A isotretinoína só deve ser prescrita por médicos ou sob a supervisão de médicos que tenham conhecimentos especializados da utilização de retinóides sistémicos para o tratamento do acne grave e que compreendam totalmente os riscos da terapêutica com isotretinoína, assim como os requisitos da monitorização.
- Devem ser fornecidas aos doentes, não só às mulheres como também aos homens, informações completas sobre os riscos teratogénicos e as medidas rigorosas de prevenção da gravidez.
- Com vista a ajudar médicos prescritores, farmacêuticos e doentes a evitar a exposição fetal à isotretinoína, o titular da autorização de introdução no mercado deverá fornecer documentação educativa com vista a: reforçar as advertências sobre o risco de teratogénese da isotretinoína, aconselhar a prevenção da gravidez antes do início do tratamento e fornecer orientações quanto à necessidade dos testes de gravidez.
- A prevenção da gravidez, os testes de gravidez e a comparência na consulta devem decorrer de acordo com as recomendações específicas, tal como se descreve no Resumo das Características do Medicamento.
- As prescrições de isotretinoína a mulheres com potencial para engravidar devem ser limitadas a 30 dias de tratamento e a continuação do mesmo deve estar sujeita a uma nova prescrição. Idealmente, os testes de gravidez, a prescrição e a dispensa da isotretinoína devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa da isotretinoína deve verificar-se no prazo máximo de 7 dias após a prescrição.
- Os doentes devem ser instruídos no sentido de nunca dispensarem este medicamento a outra pessoa, bem como de devolverem ao farmacêutico as cápsulas não utilizadas no final do tratamento.

- Os doentes não devem doar sangue durante o tratamento com isotretinoína, nem um mês após o mesmo, devido aos potenciais riscos para o feto de uma receptora de transfusão grávida.
- titular da autorização de introdução no mercado compromete-se a não fornecer amostras gratuitas do medicamento.

Considerando que os princípios gerais do programa de prevenção da gravidez devem constar do RCM, mas que os pormenores devem ser ajustados às normas locais, o CPMP solicitou ao titular da autorização de introdução no mercado que acorde com as autoridades competentes nacionais os pormenores do programa de prevenção da gravidez e implemente este programa a nível nacional. Esta solicitação foi especificada num anexo ao parecer “Condições para a autorização de introdução no mercado”.

Além disso, os relatórios periódicos de actualização da segurança (PSUR) devem ser apresentados cada seis meses durante os primeiros dois anos após a adopção da Decisão da Comissão Europeia, anualmente durante os três anos seguintes e, subsequentemente, de cinco em cinco anos. O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar ao CPMP, ao Estado-Membro de referência e ao Estado-Membro interessado um relatório PSUR incluindo um relatório sobre o seu programa de prevenção da gravidez no contexto do tratamento com isotretinoína, bem como uma avaliação integrada das gravidezes expostas e dos seus resultados. O relatório deve fornecer informações sobre as medidas adoptadas para assegurar e avaliar a eficácia do programa de gestão de riscos. Quando a periodicidade de apresentação do relatório periódico actualizado sobre segurança (PSUR) for alterada para cinco anos, o titular da autorização de introdução no mercado deve continuar a apresentar relatórios anuais sobre o Programa de Gestão de Riscos.

O CPMP solicitou também que:

- A empresa apresente ao CPMP uma revisão com propostas de actualização das secções “Advertências e precauções especiais de utilização” e “Efeitos indesejáveis”, respeitante a perturbações do foro psiquiátrico, no prazo de dois meses após o parecer do CPMP, como medida de acompanhamento.

Considerações quanto aos riscos/benefícios

Tendo como base a documentação apresentada pelo requerente, incluindo a proposta de implementação de um programa de prevenção da gravidez e a discussão científica no seio do Comité, o CPMP considerou que a relação benefício/risco da Isotretinoína / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane é positiva para as indicações acordadas.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que

- o objectivo do recurso era chegar a um acordo quanto ao Resumo das Características do Medicamento face ao risco teratogénico,
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelo requerente foi avaliado com base na documentação apresentada, incluindo a proposta de um programa de prevenção da gravidez, e na discussão científica no seio do Comité,

o CPMP recomendou a concessão da autorização de introdução no mercado com alterações do resumo das Características do Medicamento. O Resumo das Características do medicamento consta do Anexo III para Isotretinoína / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (ver Anexo I)

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA: ESTE RCM FOI O ANEXADO Á DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA Á SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Isotretinoína><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane><5mg><10mg><20mg> Cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Cada cápsula mole contém 5 mg de isotretinoína.>

<Cada cápsula mole contém 10 mg de isotretinoína.>

<Cada cápsula mole contém 20 mg de isotretinoína.>

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula, mole.

<Cada cápsula possui um invólucro bicolor vermelho/castanho e creme com enchimento amarelo/laranja claro e tem impresso num dos lados o logotipo “I5”>

<Cada cápsula possui um invólucro bicolor avermelhado/castanho com enchimento amarelo/laranja claro e tem impresso num dos lados o logotipo “I10”>

<Cada cápsula possui um invólucro bicolor vermelho/castanho opaco e creme com enchimento amarelo/laranja claro e tem impresso num dos lados o logotipo “I20”>

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Formas graves de acne (tais como acne nódulo-quística, acne conglobata ou acne com risco de formação de cicatrizes permanentes) resistente a ciclos adequados de terapêutica convencional com antibioterapia sistémica e terapêutica tópica.

4.2 Posologia e modo de administração

A isotretinoína só deve ser prescrita por, ou sob a supervisão de, médicos com experiência na utilização de retinóides por via sistémica no tratamento de acne grave e com plena consciência dos riscos da terapêutica com isotretinoína, bem como dos requisitos de monitorização.

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

Adultos incluindo adolescentes e idosos:

A terapêutica com isotretinoína deve ser iniciada com uma dose diária de 0,5 mg/kg. A resposta terapêutica à isotretinoína e alguns dos seus efeitos indesejáveis estão relacionados com a dose e variam de doente para doente. Tal exige que, durante a terapêutica, se façam ajustes individuais da posologia. Para a maioria dos doentes, a dose varia entre 0,5 e 1,0 mg/kg por dia.

As taxas de remissão e de recidiva a longo prazo estão mais relacionadas com a dose total administrada do que com a duração do tratamento ou com a dose diária. Foi demonstrado que não é de esperar benefícios adicionais substanciais com doses superiores a uma dose cumulativa de tratamento de 120-150 mg/kg. A duração do tratamento dependerá da dose diária individual. Um ciclo de tratamento de 16 a 24 semanas é normalmente suficiente para conseguir a remissão.

Na maioria dos doentes, consegue-se a remissão completa da acne com um único ciclo de tratamento. Nos casos em que for observada uma recaída definitiva poder-se-á considerar um novo ciclo de tratamento com isotretinoína utilizando a mesma dose diária e cumulativa do tratamento anterior. Uma vez que se podem observar melhorias adicionais da acne até 8 semanas após a interrupção do tratamento, não se deve considerar a hipótese de um novo ciclo de tratamento até ter decorrido, pelo menos, este período de tempo.

Doentes com insuficiência renal grave

Em doentes com insuficiência renal grave, o tratamento deverá ser iniciado com uma dose inferior (por exemplo, 10 mg/dia). A dose deverá, depois, ser aumentada até 1mg/kg/dia ou até o doente estar a receber a dose máxima tolerada (ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização").

Crianças

A isotretinoína não está indicada para o tratamento da acne antes da puberdade nem está recomendada em doentes com idade inferior a 12 anos.

Doentes com intolerância

Em doentes que apresentem intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode prosseguir com uma dose inferior, o que se reflectirá num prolongamento da terapêutica e num risco acrescido de recidiva. A fim de se conseguir a máxima eficácia possível nestes doentes, dever-se-á continuar normalmente o tratamento com a dose máxima tolerada.

4.3 Contra-indicações

A isotretinoína está contra-indicada em mulheres grávidas ou a amamentar. (ver Secção 4.6 "Gravidez e aleitamento").

A isotretinoína está contra-indicada em mulheres em idade fértil a menos que sejam respeitadas todas as condições do programa de prevenção da gravidez (ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização").

A isotretinoína está também contra-indicada em doentes

- Com insuficiência hepática
- Com valores de lípidos no sangue excessivamente elevados
- Com hipervitaminose A
- Com hipersensibilidade à isotretinoína ou a qualquer um dos excipientes
- Em tratamento concomitante com tetraciclina (ver secção 4.5 "Interacções medicamentosas e outras formas de interacção")

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Programa de prevenção da gravidez

Este medicamento é TERATOGÉNICO

A isotretinoína está contra-indicada em mulheres em idade fértil, a menos que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez.

- A doente apresenta formas graves de acne (tal como acne nódulo-quístico, acne conglobata ou acne com risco de formação de cicatrizes permanentes) resistente a ciclos adequados de

terapêutica convencional com antibioterapia sistémica e terapêutica tópica (ver secção 4.1 “Indicações terapêuticas”).

- A doente compreende o risco teratogénico.
- A doente compreende a necessidade de um seguimento mensal rigoroso.
- A doente compreende e aceita a necessidade de efectuar uma contraceção eficaz, sem interrupção, 1 mês antes de iniciar o tratamento, durante todo o tratamento e no mês que se segue ao tratamento. Deve utilizar-se pelo menos um, e de preferência dois, métodos de contraceção complementares, incluindo um método de barreira.
- Mesmo que a doente seja amenorreica, deverá seguir todas as recomendações sobre uma contraceção eficaz.
- A doente deverá ser capaz de cumprir todas as medidas de contraceção eficazes.
- A doente conhece e compreende as consequências potenciais de uma gravidez, bem como a necessidade de consultar imediatamente o médico se houver risco de gravidez.
- A doente compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez antes do início, durante o tratamento e 5 semanas após este ter terminado.
- A doente compreende os riscos e as precauções necessárias associadas à utilização da isotretinoína.

Estas medidas deverão também ser cumpridas por mulheres que não sejam, à data, sexualmente activa a menos que o médico que prescreve o medicamento considere que existem razões determinantes que indiquem a ausência de risco de ocorrência de gravidez.

O Médico deve garantir que:

- A doente cumpre as condições necessárias à prevenção da gravidez conforme acima descritas, incluindo a confirmação de que possui um nível de compreensão adequado.
- A doente confirma ter tomado conhecimento e aceite as condições acima mencionadas.
- A doente utiliza pelo menos um, mas de preferência dois, métodos de contraceção eficazes, incluindo um método de barreira, durante, pelo menos, um mês antes do início do tratamento, prosseguindo o uso de um método de contraceção eficaz ao longo de todo o período de tratamento e durante, pelo menos, um mês depois de terminado o tratamento.
- Foram obtidos resultados negativos de testes de gravidez realizados antes, durante o tratamento e 5 semanas após o final do tratamento. As datas e os resultados dos testes de gravidez deverão ser registadas.

Contraceção

Dever-se-á fornecer às doentes informações completas relativamente à prevenção da gravidez e estas deverão ser encaminhadas para aconselhamento sobre contraceção com um especialista se não estiverem a utilizar um método de contraceção eficaz.

Como requisito mínimo, as doentes do sexo feminino que possam vir a engravidar têm que utilizar, pelo menos, um método eficaz de contraceção. De preferência, as doentes devem utilizar dois métodos de contraceção complementares, incluindo um método de barreira. A contraceção deverá ser mantida durante, pelo menos, 1 mês após interrupção do tratamento com isotretinoína, mesmo em doentes amenorreicas.

Testes de gravidez

De acordo com a prática clínica local, devem realizar-se testes de gravidez com uma sensibilidade mínima de 25mUI/ml, nos 3 primeiros dias do ciclo menstrual, sob supervisão médica, do seguinte modo.

Antes de iniciar a terapêutica:

A fim de excluir a possibilidade de uma gravidez antes de iniciar a contraceção, recomenda-se a realização de um teste de gravidez inicial sob supervisão médica, cuja data e resultado deverão ser registados. Em doentes que não tenham menstruações regulares a altura em que esse teste de gravidez

é realizado deverá reflectir a actividade sexual da doente, devendo a sua realização ocorrer cerca de 3 semanas após a última relação sexual não protegida. O Médico deverá prestar ao doente as informações necessárias sobre a contracepção.

Deverá também ser realizado um teste de gravidez, sob supervisão médica, durante a consulta de prescrição da isotretinoína ou nos 3 dias que antecedem essa consulta, devendo a mesma ocorrer apenas após 1 mês de utilização de um método de contracepção eficaz. Este teste deverá garantir que a doente não está grávida quando inicia o tratamento com isotretinoína.

Consultas de seguimento

As consultas de acompanhamento deverão ser marcadas com intervalos de 28 dias. A necessidade de se realizarem todos os meses testes de gravidez, sob supervisão médica, deverá ser determinada em conformidade com a prática clínica local, tendo em consideração a actividade sexual da doente e os seus antecedentes menstruais recentes (alterações menstruais, menstruações não ocorridas ou amenorreia). Quando for indicado, dever-se-ão realizar testes de gravidez no dia da consulta de prescrição ou nos 3 dias que antecedem essa consulta.

Fim do tratamento

Cinco semanas após o final do tratamento, as mulheres devem efectuar um último teste de gravidez no sentido de excluir uma gravidez.

Restrições à prescrição e dispensa

As prescrições de isotretinoína a mulheres em idade fértil dever-se-ão limitar a 30 dias de tratamento, sendo necessária nova prescrição para a continuação do tratamento. Idealmente a realização de um teste de gravidez, a prescrição e dispensa da isotretinoína deverão ocorrer no mesmo dia. A dispensa da isotretinoína deverá verificar-se no prazo máximo de 7 dias após a prescrição.

Doentes do sexo masculino

Não existem indícios que sugiram que a fertilidade ou a descendência de doentes do sexo masculino em tratamento com a isotretinoína seja afectada. No entanto, dever-se-á recordar aos doentes do sexo masculino que não deverão partilhar a sua medicação com outras pessoas, em particular as do sexo feminino.

Outras precauções

Os doentes devem ser instruídos no sentido de nunca fornecerem este medicamento a outras pessoas e de devolverem ao farmacêutico, no final do tratamento, todas as cápsulas que não forem utilizadas.

Os doentes não devem doar sangue durante o tratamento nem no mês seguinte à descontinuação da isotretinoína devido ao risco potencial para o feto de uma receptora dessa transfusão grávida.

Material educacional

De modo a ajudar os médicos, os farmacêuticos e os doentes a evitar a exposição fetal à isotretinoína, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educativo de modo a reforçar

as advertências sobre a teratogenicidade da isotretinoína, a proporcionar aconselhamento sobre contracepção antes do início do tratamento e a proporcionar orientação sobre a necessidade da realização dos testes de gravidez.

O Médico deverá fornecer, a todos os doentes do sexo masculino e feminino, informações completas sobre o risco teratogénico e as medidas rigorosas de prevenção de gravidez conforme especificadas no Programa de Prevenção da Gravidez.

Perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificados casos de depressão, sintomas psicóticos e, raramente, tentativas de suicídio e suicídio, em doentes tratados com isotretinoína (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Devem ser tomadas precauções especiais em doentes com antecedentes de depressão, devendo todos os doentes ser monitorizados quanto a sinais de depressão e serem encaminhados para tratamento adequado, se

necessário. No entanto, a interrupção do tratamento com isotretinoína poderá ser insuficiente para aliviar os sintomas, podendo ser necessário recorrer a uma avaliação psiquiátrica ou psicológica mais aprofundada.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Ocasionalmente observa-se exacerbação aguda da acne no período inicial de tratamento que se resolve com a continuação do tratamento, habitualmente em 7 a 10 dias, sem necessidade, normalmente, de ajuste da dose.

Deve evitar-se a exposição prolongada ao sol ou a radiação UV. Em caso de necessidade deve aplicar-se um protector solar com um índice de protecção elevado de, pelo menos, 15.

Deve evitar-se a dermoabrasão agressiva ou o tratamento com laser em doentes em tratamento com isotretinoína durante um período de 5 a 6 meses após o final do tratamento, devido ao risco de formação de cicatrizes hipertróficas em áreas atípicas bem como, mais raramente, de hiper ou hipopigmentação pós-inflamatória nas áreas tratadas. A depilação com cera deve ser evitada em doentes em tratamento com isotretinoína, bem como durante um período de, pelo menos, 6 meses após o final do tratamento, devido ao risco de lesões na epiderme.

Deve evitar-se a administração concomitante de isotretinoína com agentes anti-acneicos tópicos, de acção queratolítica uma vez que a irritação local poderá aumentar.

Deve aconselhar-se os doentes a utilizarem um creme ou unguento para a hidratação da pele, bem como um baton para os lábios desde o início do tratamento, uma vez que é provável que a isotretinoína cause secura da pele e dos lábios.

Afecções oculares

A secura ocular, a opacidade da córnea, a diminuição da visão nocturna e a queratite são situações que se resolvem, naturalmente, com a descontinuação da terapêutica. A secura ocular pode ser aliviada pela aplicação de um unguento lubrificante para os olhos ou de lágrimas artificiais. Poderá ocorrer intolerância às lentes de contacto que obrigue o doente a utilizar óculos durante o tratamento.

Também foram notificados casos de diminuição da visão nocturna, com aparecimento súbito em alguns doentes (ver secção 4.7 “Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas”). Os doentes que apresentem dificuldades de visão deverão consultar um oftalmologista. Pode ser necessária suspensão do tratamento com isotretinoína.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foram notificados casos de mialgia, artralgia e aumento dos valores plasmáticos da creatinafosfoquinase em doentes tratados com isotretinoína, especialmente naqueles que praticam actividades físicas intensas (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

Ocorreram alterações ósseas incluindo encerramento prematuro das epífises, hiperostose e calcificação de tendões e ligamentos, após vários anos de administração de doses muito elevadas para o tratamento de distúrbios da queratinização. Habitualmente, a dose, a duração do tratamento e a dose cumulativa total nestes doentes excederam, geralmente, em muito as recomendações para o tratamento da acne.

Hipertensão intracraniana benigna

Foram notificados casos de hipertensão intracraniana benigna, alguns das quais envolvendo a utilização concomitante de tetraciclina (ver as secções 4.3 “Contra-indicações” e 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”). Os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana incluem cefaleias, náuseas e vômitos, distúrbios visuais e papiloedema. Os doentes que desenvolvam hipertensão intracraniana benigna devem descontinuar imediatamente o tratamento com isotretinoína.

Afecções hepatobiliares

Deve proceder-se à determinação das enzimas hepática antes do início do tratamento, 1 mês após o seu início e, posteriormente, de 3 em 3 meses, a menos que seja clinicamente indicada uma monitorização mais frequente. Foram notificados aumentos transitórios e reversíveis nas transaminases hepáticas. Em muitos casos, essas alterações encontravam-se dentro do intervalo de valores considerado normal e regressaram aos valores iniciais durante o tratamento. No entanto, em caso de uma elevação persistente e clinicamente relevante dos níveis das transaminases, dever-se-á considerar a redução da dose ou a descontinuação do tratamento.

Insuficiência renal

A insuficiência renal e a falência da função renal não afectam a farmacocinética da isotretinoína. Assim, a isotretinoína pode ser administrada em doentes com insuficiência renal. No entanto, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose reduzida, sendo a mesma aumentada progressivamente até à dose máxima tolerada (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Metabolismo lipídico

Deve proceder-se à determinação dos valores lipídicos plasmáticos (em jejum) antes do início do tratamento, 1 mês após o seu início e, posteriormente, de 3 em 3 meses, a menos que seja clinicamente indicada uma monitorização mais frequente. Habitualmente, os valores plasmáticos elevados dos lípidos regressam aos valores normais quando se reduz a dose ou se descontinua o tratamento, podendo também responder a medidas dietéticas.

A isotretinoína tem sido associada a um aumento dos níveis plasmáticos de triglicéridos . Deve-se descontinuar o tratamento com isotretinoína se não for possível controlar a hipertrigliceridemia a um nível aceitável ou se ocorrerem sintomas de pancreatite (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Níveis superiores a 800mg/dL ou 9mmol/L estão por vezes associados a pancreatite aguda, que poderá ser fatal.

Doenças gastrointestinais

A isotretinoína tem sido associada a doença inflamatória do intestino (incluindo ileíte regional) em doentes sem antecedentes de doenças do foro intestinal. Os doentes que desenvolvam diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar imediatamente o tratamento com isotretinoína.

Reacções alérgicas

Foram notificadas, raramente, reacções anafilácticas, em alguns casos após exposição tópica prévia a retinóides. Pouco frequentemente, foram notificadas reacções alérgicas cutâneas. Registaram-se casos graves de vasculite alérgica, frequentemente acompanhada de púrpura (nódoas negras e manchas vermelhas) nas extremidades e com envolvimento extra-cutâneo. As reacções alérgicas graves requerem a interrupção da terapêutica e uma cuidadosa monitorização.

Doentes de alto risco

Em doentes com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico submetidos a tratamento com isotretinoína, podem ser necessárias determinações mais frequentes dos níveis

plasmáticos dos lípidos e/ou glicemia. Foram referidos casos de aumento da glicemia em jejum e foram diagnosticados novos casos de diabetes durante o tratamento com isotretinoína.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os doentes não devem tomar vitamina A como medicação concomitante devido ao risco de desenvolverem hipervitaminose A.

Foram referidos casos de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) com a utilização concomitante de isotretinoína e de tetraciclina. Assim, o tratamento concomitante com tetraciclina tem que ser evitado (ver secções 4.3 "Contra-indicações" e 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização").

4.6 Gravidez e aleitamento

A gravidez constitui uma contra-indicação absoluta para o tratamento com isotretinoína (ver secção 4.3 “Contra-indicações”). Se, apesar destas precauções, ocorrer gravidez, durante o tratamento com isotretinoína ou no mês seguinte ao final do tratamento, existe um risco elevado de ocorrência de malformações muito graves no feto.

As malformações fetais associadas à exposição à isotretinoína incluem anomalias no sistema nervoso central (hidrocefalia, anomalias/malformações cerebelares, microcefalia), dismorfia facial, fenda palatina, anomalias do ouvido externo (ausência de ouvido externo, canais auditivos externos pequenos ou inexistentes), anomalias oculares (microftalmia), anomalias cardiovasculares (malformações conotrunciais tais com tetralogia de Fallot, transposição dos grandes vasos, defeitos do septo), anomalias do timo e anomalias da glândula paratiroideia. Existe também um aumento da incidência de aborto espontâneo.

Se ocorrer gravidez numa mulher tratada com isotretinoína, o tratamento deverá ser interrompido e a doente deve consultar um médico especialista ou com experiência em teratologia, para avaliação e aconselhamento.

Aleitamento:

A isotretinoína é muito lipofílica, pelo que é muito provável a sua passagem para o leite materno. Devido ao potencial para a ocorrência de efeitos adversos na mãe e na criança exposta, a utilização de isotretinoína está contra-indicada em lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante a terapêutica com isotretinoína, ocorreram alguns casos de diminuição da visão nocturna, os quais, em casos raros, persistiram após a conclusão da terapêutica (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização” e secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Uma vez que em alguns doentes o desenvolvimento ad diminuição da visão nocturna foi súbito, os doentes devem ser informados deste potencial problema e advertidos a terem precaução na condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes sintomas são os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados com a utilização de isotretinoína: secura das mucosas, por exemplo, dos lábios, queilite; da mucosa nasal, epistaxe e dos olhos, conjuntivite, secura da pele. Alguns dos efeitos secundários associados à utilização de isotretinoína estão relacionados com a dose. Os efeitos secundários são geralmente reversíveis após a diminuição da

dose ou a descontinuação do tratamento, embora alguns possam persistir depois da suspensão do tratamento.

<i>Infecções:</i> Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Infecção (pele ou mucosas) bacteriana por Gram-positivas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i> Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Anemia, Aumento da velocidade de sedimentação dos glóbulos vermelhos
Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Trombocitopenia, Trombocitose
Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Neutropenia Linfadenopatia
<i>Doenças do sistema imunitário:</i> Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	

	Reacções alérgicas cutâneas, Reacções anafiláticas, Hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i> Muito raros ($\leq 1/10.000$)	Diabetes mellitus, Hiperuricemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i> Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) Muito raros ($\leq 1/10.000$)	Depressão Comportamento anómalo, Distúrbios psicóticos, Tentativa de suicídio, Suicídio
<i>Doenças do sistema nervoso:</i> Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Cefaleias Hipertensão intracraniana benigna, Convulsões, Sonolência
<i>Afecções oculares:</i> Muito frequentes ($\geq 1/10$) Muito raros ($\leq 1/10.000$)	Blefarite, Conjuntivite, Secura ocular, Irritação ocular Visão turva, Cataratas, daltonismo (deficiências de visão das cores), Intolerância a lentes de contacto, Opacidade da córnea, Diminuição da visão nocturna, Queratite, Papiloedema (como sinal de hipertensão intracraniana benigna), Fotofobia
<i>Afecções do ouvido e do labirinto:</i> Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Problemas de audição
<i>Vasculopatias:</i> Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Vasculite (por exemplo granulomatose de Wegener, vasculite alérgica)
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i> Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Epistaxe, Secura nasal, Nasofaringite Broncospasmo (particularmente em doentes com asma), Rouquidão
<i>Doenças gastrointestinais:</i> Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Colite, Ileíte, Secura da garganta, Hemorragia gastrointestinal, diarreia hemorrágica e doença inflamatória do intestino, Náuseas, Pancreatite (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”)
<i>Afecções hepatobiliares</i> Muito frequentes ($\geq 1/10$) Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Aumento das transaminases (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”) Hepatite
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i> Muito frequentes ($\geq 1/10$) Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Queilite, Dermatite, Pele seca, Exfoliação localizada, Prurido, exantema eritematoso, Fragilidade cutânea (risco de trauma por fricção) Alopecia Acne fulminante, Agravamento da acne (inflamação da acne) Eritema (facial), Exantema, afecções capilares, Hirsutismo, Distrofia ungueal, Paroníquia, Reacção de fotossensibilidade, Granuloma Piogénico, Hiperpigmentação cutânea, Aumento da sudação

<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Artralgia, Mialgia, Dores nas costas (sobretudo em doentes adolescentes)
Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Artrite, Calcinose (calcificação de ligamentos e de tendões), encerramento prematuro das epífises, Exostose, (hiperostose), diminuição da densidade óssea, Tendinite
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Glomerulonefrite
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Tecido de granulação (aumento da formação de), Mal-estar
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Aumento dos triglicéridos no sangue, Diminuição dos níveis das lipoproteínas de alta densidade
Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Aumento do colesterol no sangue, Aumento da glicemia, Hematúria, Proteinúria
Muito raras ($\leq 1/10.000$)	Aumento dos níveis sanguíneos da creatina fosfoquinase

A incidência de efeitos adversos foi calculada a partir do conjunto de dados dos ensaios clínicos que envolveram 824 doentes e a partir de dados de farmacovigilância.

4.9 Sobredosagem

A isotretinoína é um derivado da vitamina A. Embora a toxicidade aguda da isotretinoína seja reduzida, podem surgir sinais de hipervitaminose A em casos de sobredosagem acidental. Os sintomas de toxicidade aguda da vitamina A incluem cefaleias graves, náuseas ou vômitos, sonolência, irritabilidade e prurido. Os sinais e sintomas de uma sobredosagem acidental ou deliberada com isotretinoína seriam provavelmente semelhantes. Espera-se que estes sintomas sejam reversíveis e que se resolvam sem necessidade de tratamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-acne de acção sistémica
Código ATC: D10BA01

Mecanismo de acção

A isotretinoína, é um estereoisómero de ácido all-trans retinóico (tretinoína). O mecanismo exacto de acção da isotretinoína não foi ainda esclarecido em pormenor, mas definiu-se que a melhoria observada no quadro clínico da acne grave está associada à supressão da actividade das glândulas

sebáceas e a uma redução, histologicamente demonstrada, do tamanho das glândulas sebáceas. Além disso, a isotretinoína apresenta actividade anti-inflamatória a nível da derme.

Eficácia

A hipercornificação do revestimento epitelial da unidade pilosebácea dá origem à queda de corneócitos para o canal, entupindo-o com queratina e sebo em excesso. A este processo segue-se a formação de um comedão e, eventualmente, de lesões inflamatórias. A isotretinoína inibe a proliferação de sebócitos e parece actuar sobre a acne redefinindo a sequência correcta da diferenciação. O sebo é um dos principais substratos para o desenvolvimento de *Propionibacterium acnes*, pelo que a redução de produção de sebo inibe a colonização bacteriana do canal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de isotretinoína no tracto gastrointestinal é variável e linear relativamente à dose no intervalo terapêutico. A biodisponibilidade absoluta da isotretinoína não foi determinada uma vez que o composto não está disponível sob a forma de preparação intravenosa para utilização humana, mas a extrapolação de ensaios realizados no cão sugere uma biodisponibilidade sistémica relativamente baixa e variável. Quando a isotretinoína é ingerida juntamente com alimentos, a biodisponibilidade duplica relativamente ao que acontece em jejum.

Distribuição

A isotretinoína liga-se, extensamente, às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina (99,9%). O volume de distribuição da isotretinoína no homem não foi determinado uma vez que a isotretinoína não está disponível sob a forma de preparação intravenosa para uso humano. Há pouca informação disponível, no Homem, sobre a distribuição da isotretinoína nos tecidos. As concentrações da isotretinoína na epiderme são apenas metade das verificadas no soro. As concentrações plasmáticas de isotretinoína são cerca de 1,7 vezes as do sangue total devido à reduzida penetração da isotretinoína nos glóbulos vermelhos.

Metabolismo

Após a administração oral de isotretinoína, foram identificados três metabolitos principais no plasma: 4-oxo-isotretinoína, a tretinoína, (ácido all-trans retinóico) e 4-oxo-tretinoína. Estes metabolitos demonstraram actividade biológica em vários ensaios in vitro. Foi demonstrado num estudo clínico que o 4-oxo-isotretinoína contribui significativamente para a actividade da isotretinoína (redução da taxa de excreção sebácea apesar de não afectar os níveis plasmáticos da isotretinoína e da tretinoína). Outros metabolitos de menor importância incluem os conjugados glucuronóides. O principal metabolito é a 4-oxo-isotretinoína com concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio que são 2,5 vezes mais elevadas que as do composto original.

A isotretinoína e a tretinoína (ácido retinóico all-trans) são metabolizadas de forma reversível (interconvertíveis) e o metabolismo da tretinoína está associado ao da isotretinoína. Clacula-se que 20 a 30% de uma dose de isotretinoína é metabolizada por isomerização.

A circulação entero-hepática pode desempenhar um papel significativo na farmacocinética da isotretinoína no ser humano. Estudos do metabolismo in vitro demonstraram que diversas enzimas CYP estão envolvidas no metabolismo da isotretinoína em 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Não parece que qualquer isoforma isolada tenha um papel predominante. A isotretinoína e os seus metabolitos não afectam significativamente a actividade das CYP.

Eliminação

Após a administração oral de isotretinoína radiomarcada, foram recuperadas fracções da dose aproximadamente iguais na urina e nas fezes. Na sequência da administração oral de

isotretinoína, o tempo de semi-vida de eliminação terminal do fármaco inalterado em doentes com acne tem um valor médio de 19 horas. O tempo de semi-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é superior, com um valor médio de 29 horas.

A isotretinoína é um retinóide fisiológico e as concentrações endógenas do retinóide são alcançadas em, aproximadamente, duas semanas após o final da terapêutica com isotretinoína.

Farmacocinética em populações especiais

Como a isotretinoína está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática, a informação disponível sobre a cinética da isotretinoína nesta população de doentes é limitada. A insuficiência renal não reduz significativamente a clearance plasmática da isotretinoína ou de 4-oxo-isotretinoína.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda oral da isotretinoína foi determinada em várias espécies animais. A DL₅₀ é de, aproximadamente, 2.000 mg/kg nos coelhos, de, aproximadamente, 3.000 mg/kg nos ratinhos e superior a 4.000 mg/kg nos ratos.

Toxicidade crónica

Num estudo de longa duração realizado com ratos durante um período de 2 anos (com doses de isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/kg/dia) verificaram-se indícios de queda parcial do pêlo e aumento dos níveis de triglicéridos plasmáticos nos grupos tratados com doses mais elevadas. Assim, o espectro de efeitos secundários da isotretinoína no roedor assemelha-se ao da vitamina A, mas não inclui as calcificações massivas de tecidos e órgãos que se observam com a vitamina A no rato. As alterações nas células hepáticas observadas com a vitamina A não ocorreram com a isotretinoína.

Todos os efeitos secundários da síndrome de hipervitaminose A observados desapareceram espontaneamente depois da interrupção do tratamento com isotretinoína. Mesmo os animais de laboratório em estado debilitado recuperaram consideravelmente no prazo de 1 a 2 semanas.

Teratogenicidade

Tal como acontece com outros derivados da vitamina A, foi demonstrado em experiências com animais que a isotretinoína é teratogénica e embriotóxica.

Devido ao potencial teratogénico da isotretinoína existem consequências terapêuticas da administração em mulheres em idade fértil (ver secção 4.3 Contra-indicações, secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 4.6 Gravidez e aleitamento).

Fertilidade

A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afecta o número, a motilidade e a morfologia do esperma e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, cujo progenitor masculino tenha esteja a tomar isotretinoína.

Mutagenicidade

A isotretinoína não demonstrou ser mutagénica nem carcinogénica em ensaios realizados em animais, *in vitro* ou *in vivo*, respectivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<5mg:

Conteúdo da cápsula

Óleo de soja, refinado

Cera de abelha, amarela

Óleo vegetal hidrogenado (derivado do óleo de soja)

Invólucro da cápsula

Glicerol

Gelatina

Água, purificada

Pasta de óxido de ferro vermelho (E172)

Pasta de óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Lecitina

Triglicéridos de cadeia média

Tinta preta

Componentes da tinta preta de impressão.

Ftalato de acetato polivinílico

Óxido de ferro preto (E172)

Macrogol 400

Propilenoglicol

Hidróxido de amónia (38%)>

<10mg:

Conteúdo da cápsula

Óleo de soja, refinado

Cera de abelha, amarela

Óleo vegetal hidrogenado (derivado do óleo de soja)

Invólucro da cápsula

Glicerol

Gelatina

Água, purificada

Pasta de óxido de ferro vermelho (E172)

Lecitina

Triglicéridos de cadeia média

Tinta preta

Componentes da tinta preta de impressão.

Ftalato de acetato polivinílico

Óxido de ferro preto (E172)

Macrogol 400

Propilenoglicol

Hidróxido de amónia (38%)>

<20mg:

Conteúdo da cápsula

Óleo de soja, refinado

Cera de abelha, amarela

Óleo vegetal hidrogenado (derivado do óleo de soja)

Invólucro da cápsula

Glicerol

Gelatina

Água, purificada

Pasta de óxido de ferro vermelho (E172)

Pasta de óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Lecitina

Triglicéridos de cadeia média

Tinta preta

Componentes da tinta preta de impressão

Ftalato de acetato polivinílico

Óxido de ferro preto (E172)

Macrogol 400

Propilenoglicol

Hidróxido de amónia (38%)>

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar no recipiente de origem. Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister termomoldado. Cada tira de blister é formado a partir de laminado opaco triplo (PVC/PE/PVdC) selado com cobertura de folha de alumínio .

Tamanhos de embalagens de 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 y 180 cápsulas. Nem todos os tamanhos de embalagens podem ser comercializados.

6.6 Instruções de utilização e manipulação <e eliminação>

Não existem instruções especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO