

ANEXO I

**LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DO MEDICAMENTO,
VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO, ACONDICIONAMENTO E DIMENSÃO DA EMBALAGEM NOS ESTADOS
MEMBROS**

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Acondicionamento</u>	<u>Dimensão da embalagem</u>
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien	ROACCUTANE « Roche »	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 100
		ROACCUTANE « Roche »	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 100
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
Dinamarca	Hoffmann-La Roche & Co Basel, Schweiz	Roaccutan	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 50, 100
		Roaccutan	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 50, 100
Finlândia	Roche Oy Simimäentie 10 A FIN-02630 Espoo/Esbo, Finland	Roaccutan	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	100
		Roaccutan	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	100
França	Roche 52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France	Roaccutane	5 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
Alemanhã	Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Straße 1,	Roaccutan	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	50

Grécia	79639 Grenzach-Wyhlen	Roaccutan	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	50
	Roche Hellas S.A., Αλαμάνας 4 & Δελαφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική, Greece	ROACCUTAN	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
Irlanda	Roche Products Limited P.O. Box 8 Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Frasco de vidro âmbar	100
Itália	ROCHE S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano, Italy	ROACCUTAN	2.5 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30, 60
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugal	Roaccutan	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	20, 50
		Roaccutan	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	20, 50

Espanha	Roche Farma S.A., c/ Josefa Valcárcel, nº 42, 28027 Madrid, Spain	Roacutan	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	50
		Roacutan	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	50
Holanda	Roche Nederland B.V., Nijverheidsweg 38, 3641 RR Mijdrecht, Nederland	Roaccutane	10 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	30
Reino Unido	Roche Products Limited 40 Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Frasco de vidro âmbar	100
		Roaccutane	20 mg	Cápsulas moles	Oral	Blister	56, 60
						Frasco de vidro âmbar	100

<u>Estado Membro</u>	<u>Títular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Acondicionamento</u>	<u>Dimensão da embalagem</u>
Islândia	F. Hoffmann La-Roche Ltd. Postfach CH-4002 Basel	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Cápsulas moles Cápsulas moles	Oral Oral	Blister Blister	50 50

ANEXO II

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

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO ROACCUTANE E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver Anexo I)

A isotretinoína (ácido 13-cis retinóico), o princípio activo do Roaccutane, é um composto retinóide e um derivado da vitamina A. O Roaccutane em cápsulas é uma formulação oral de isotretinoína 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.

O Roaccutane está registado nos Estados-Membros da UE (excepto na Suécia [e na Noruega], países em que a dispensa do medicamento está sujeita a autorização especial) desde 1983. A justificação para o procedimento de arbitragem relativo ao Roaccutane, nos termos do artigo 30º, decorre da circunstância de o Roaccutane não ter o mesmo Resumo das Características do Medicamento (RCM) em todos os Estados-Membros, o que por sua vez se deve a divergências nas decisões nacionais.

As principais secções a harmonizar foram as seguintes: Indicações terapêuticas, Posologia e modo de administração, Contra-indicações, Advertências e precauções especiais de utilização, e Efeitos indesejáveis.

Devido ao risco elevado de malformações fetais, em caso de gravidez, o titular da autorização de introdução no mercado propôs um programa de gestão de riscos harmonizado tendente a assegurar que as mulheres com potencial para engravidar não estão grávidas aquando do início do tratamento com Roaccutane e não engravidam durante, pelo menos, um mês após o termo da terapêutica.

▪ Questões de qualidade

Não foram identificadas questões significativas no que se refere à qualidade, e as informações farmacêuticas do RCM foram harmonizadas, com excepção das secções que deverão ser introduzidas a nível nacional pelos Estados-Membros aquando da implementação do RCM harmonizado.

Foi sugerido ao titular da autorização de introdução no mercado que se pronunciasse sobre as diferentes dosagens e dimensões da embalagem tendo em consideração o programa de gestão de riscos. Futuramente, a decisão sobre as dosagens e as dimensões da embalagem disponíveis na UE dependerão do programa de gestão de riscos acordado, o que poderá verificar-se numa segunda etapa após o actual processo de harmonização.

▪ Questões de eficácia

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, das recomendações tendentes 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 de programa harmonizado de prevenção da gravidez do titular da autorização de introdução no mercado.

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.
- O titular da autorização de introdução no mercado deve comprometer-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”.

Adicionalmente, os relatórios periódicos de actualização da segurança devem ser apresentados anualmente. O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar ao CPMP, ao Estado-Membro de referência e aos Estados-Membros envolvidos um reexame da gravidez, incluindo um relatório sobre o seu programa de prevenção da gravidez no contexto do tratamento com isotretinoína, e uma avaliação integrada das gravidezes expostas e dos seus resultados, semestralmente durante os primeiros dois anos após a adopção da decisão da Comissão Europeia e anualmente após esse período. O relatório deve fornecer informações sobre as medidas adoptadas para assegurar e avaliar a eficácia do programa de prevenção da gravidez.

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.
- No âmbito da avaliação do relatório periódico de actualização da segurança, o Estado-Membro de referência deve analisar os seguintes efeitos indesejáveis: perturbações visuais, rubor, equimoses, irregularidades menstruais, palpitações e taquicardia, bem como qualquer sinal de interacção com a carbamazepina.

Todas as partes das secções 4 e 5 do Resumo das Características do Medicamento foram harmonizadas durante o processo.

Considerações sobre a relação benefício/risco

Tendo como base a documentação apresentada pelos titulares da autorização de introdução no mercado, 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 do Roaccutane (e denominações associadas) é positiva para as indicações acordadas.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que,

- o âmbito da arbitragem consistiu na harmonização dos resumos das características do medicamento,
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelos titulares da autorização de introdução no mercado foi analisado 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 alteração das autorizações de introdução no mercado, para as quais é definido o Resumo das Características do Medicamento no Anexo III, para o Roaccutane e denominações associadas (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

<Roaccutan e nomes associados><2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> cápsulas moles

(Ver Anexo I – a ser implementado nacionalmente)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém <2,5 mg><5 mg><10 mg> <20 mg> de isotretinoína.

(Ver Anexo I – a ser implementado nacionalmente)

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas moles

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Adultos, incluindo adolescentes e idosos:

A terapêutica com isotretinoína deverá ser iniciada numa dose de 0,5 mg/Kg/dia. A resposta terapêutica à isotretinoína e alguns dos seus efeitos adversos estão relacionados com a dose e variam de doente para doente, o que implica o ajuste individual da posologia durante o tratamento. Para a maioria dos doentes, a dose varia entre 0,5-1,0 mg/Kg por dia.

As taxas de remissão e recidiva a longo prazo estão mais relacionadas com a dose total administrada do que com a duração do tratamento ou com a dose diária. Demonstrou-se que não são esperadas vantagens adicionais de uma dose de tratamento cumulativa superior a 120-150 mg/Kg. A duração do tratamento varia em função da dose diária individual administrada a cada doente. Um ciclo de tratamento de 16 a 24 semanas é normalmente suficiente para conseguir a remissão.

Na maioria dos doentes, consegue-se uma eliminação completa da acne com um único ciclo de tratamento. Em caso de recidiva, poderá ser efectuado um novo ciclo de tratamento com isotretinoína utilizando a mesma dose diária e cumulativa do tratamento anterior. Uma vez que a melhoria adicional da acne pode ser observada até 8 semanas após descontinuação do tratamento, deverá fazer-se um intervalo de, pelo menos, oito semanas antes de se reiniciar o tratamento.

Doentes com insuficiência renal grave

Em doentes com insuficiência renal grave, o tratamento deverá ser iniciado com uma dose inferior (p.ex. 10 mg/dia). A dose deverá, depois, ser aumentada até 1 mg/Kg/dia ou até o doente estar a receber a dose máxima tolerada (ver o ponto 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Crianças

A isotretinoína não está indicada no tratamento da acne antes da puberdade nem está recomendada em doentes com menos de 12 anos de idade.

Doentes com intolerância

Em doentes que apresentem intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode prosseguir numa dose inferior, o que implica uma maior duração do tratamento e um risco aumentado de recidiva. De forma a obter a máxima eficácia possível nestes doentes, a dose deve normalmente ser mantida na dose mais elevada tolerada pelo doente.

4.3 Contra-indicações

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

A isotretinoína está contra-indicada em mulheres com potencial para engravidar excepto se todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez forem cumpridas (ver o ponto 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

A isotretinoína está ainda contra-indicada em doentes

- Com insuficiência hepática
- Com valores de lipídemia excessivamente elevados
- Com hipervitaminose A
- Com hipersensibilidade à isotretinoína ou a qualquer dos excipientes
- Em tratamento concomitante com tetraciclina (ver o ponto 4.5 “Interações 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 que possam vir a engravidar, excepto se forem cumpridas todas as seguintes condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

- A doente apresenta uma forma grave de acne (tal como acne nódulo-quística, acne conglobata ou acne em risco de originar cicatrizes definitivas) resistente a ciclos adequados de terapêutica convencional com antibioterapia sistémica e terapêutica tópica (ver o ponto 4.1 Indicações terapêuticas).
- A doente compreende o risco de teratogenicidade.
- A doente compreende a necessidade de um seguimento mensal rigoroso.
- A doente compreende e aceita fazer contracepção eficaz, sem interrupções, um mês antes do início do tratamento, durante o tratamento e no mês que se segue ao tratamento. Deve ser utilizado pelo menos um método contraceptivo e de preferência dois métodos contraceptivos complementares incluindo um método de barreira.
- Mesmo se for amenorreica, a mulher deve seguir todas as recomendações relativas à contracepção eficaz.
- A doente deverá ser capaz de cumprir rigorosamente as medidas contraceptivas eficazes.
- A doente conhece e compreende as potenciais consequências de uma gravidez e 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 e 5 semanas após a conclusão do tratamento.

- A doente compreende os riscos e as precauções necessárias associadas ao uso de isotretinoína.

Estas medidas deverão também ser cumpridas por mulheres que não sejam à data sexualmente activas excepto se o médico considerar existirem razões suficientes 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 anteriormente referidas e que a doente as compreendeu.
- A doente tem conhecimento das condições supracitadas .
- A doente usa pelo menos um, mas de preferência dois, método(s) de contraceção eficaz(es), incluindo um método de barreira, durante pelo menos 1 mês antes do início do tratamento prosseguindo o uso de contraceção eficaz ao longo do tratamento e durante, pelo menos, um mês após a sua conclusão.
- Os testes de gravidez, realizados antes, durante e 5 semanas após a conclusão do tratamento, foram negativos. As datas de realização e os resultados dos testes de gravidez deverão ser registados.

Contraceção

As doentes do sexo feminino devem ser informadas de forma completa relativamente à prevenção da gravidez, devendo ser encaminhadas para aconselhamento sobre contraceção com um especialista caso não estejam a fazer contraceção eficaz.

As doentes do sexo feminino que possam vir a engravidar devem usar, no mínimo, um método eficaz de contraceção. De preferência, as doentes devem usar duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira. A contraceção deve prosseguir durante pelo menos 1 mês após a interrupção do tratamento com a isotretinoína, mesmo em doentes amenorreicas.

Teste de gravidez

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

Antes do início do tratamento:

Para excluir a possibilidade de uma gravidez antes de se iniciar a contraceção, recomenda-se a realização de um teste de gravidez inicial, sob supervisão médica, registando-se a data de realização e o resultado. Em doentes com ciclos menstruais irregulares, a altura de realização deste teste deve ter em consideração a actividade sexual da doente, devendo ser realizado aproximadamente 3 semanas após a última relação sexual não protegida. O médico deverá prestar ao doente as informações necessárias sobre a contraceção.

Também se deve efectuar um teste de gravidez, sob supervisão médica, no decurso da consulta para a prescrição da isotretinoína ou nos 3 dias anteriores à consulta, devendo a mesma ocorrer apenas quando a doente esteja a efectuar contraceção eficaz há, pelo menos, um mês. Este teste deve assegurar que a doente não está grávida quando inicia o tratamento com isotretinoína.

Consultas de seguimento:

As consultas devem ser marcadas com um intervalo de 28 dias. A necessidade de realizar testes de gravidez repetidamente, todos os meses, deve ser determinada de acordo com a prática clínica local, tomando em consideração a actividade sexual da doente e a história menstrual mais recente (alterações menstruais, menstruações em falta ou amenorreia). Sempre que estiver indicado devem realizar-se testes de gravidez no dia ou nos 3 dias anteriores à consulta médica durante o período de seguimento.

Fim do tratamento

Cinco semanas após o final do tratamento, a mulher deve efectuar um último teste de gravidez a fim de excluir a possibilidade de estar grávida.

Restrições à prescrição e dispensa

A prescrição de isotretinoína a mulheres que possam vir a engravidar deve ser limitada a 30 dias de tratamento e a continuação do tratamento exige uma nova prescrição. Idealmente, a realização de um teste de gravidez, a prescrição e dispensa de isotretinoína deverão ocorrer no mesmo dia. A dispensa de isotretinoína deve ser feita, no máximo até 7 dias após a prescrição.

Doentes do sexo masculino

Não há indícios que sugiram a existência de efeitos na fertilidade nem na descendência dos doentes do sexo masculino em tratamento com a isotretinoína. No entanto, os doentes do sexo masculino devem ser recordados de que não devem partilhar o seu medicamento com outras pessoas, especialmente com doentes do sexo feminino.

Precauções adicionais

Os doentes devem ser aconselhados a nunca fornecer este medicamento a outra pessoa e a devolverem as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no fim do tratamento.

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 mulher grávida que recebesse esse sangue.

Material educacional

Por forma a auxiliar o médico, o farmacêutico e os doentes a evitar a exposição fetal à isotretinoína, o detentor da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material didático para reforçar as advertências acerca da teratogenicidade da isotretinoína, para aconselhar sobre a contracepção a iniciar antes do tratamento e para dar orientações sobre a necessidade de realizar testes de gravidez.

As informações relativas ao risco teratogénico e às medidas indispensáveis para prevenção da gravidez tal como especificadas no Programa de Prevenção da Gravidez devem ser prestadas pelo médico a todos os doentes, de ambos os sexos.

Perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificados casos de depressão, sintomas psicóticos e, raramente, tentativa de suicídio e suicídio em doentes tratados com isotretinoína (ver o ponto 4.8 Efeitos indesejáveis). Devem ser tomadas precauções especiais em doentes com história clínica de depressão e todos os doentes devem ser vigiados relativamente ao desenvolvimento de sinais de depressão e, se necessário, aconselhados a efectuar tratamento adequado. No entanto, a descontinuação do tratamento com isotretinoína pode não ser suficiente para aliviar os sintomas pelo que pode ser necessário efectuar uma avaliação psiquiátrica ou psicológica.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Ocasionalmente, observa-se exacerbação aguda da acne no período inicial de tratamento que cede com a continuação do tratamento, habitualmente em 7-10 dias, e que geralmente não exige o ajuste da dose.

Deve evitar-se a exposição prolongada ao sol ou a radiação UV e deve usar-se um protector solar com elevado factor de protecção, no mínimo, de 15.

Deve evitar-se a dermoabrasão agressiva ou o tratamento com laser nos doentes em tratamento com isotretinoína durante um período de 5 a 6 meses após a conclusão do tratamento, devido ao risco de ocorrência de cicatrizes hipertróficas em áreas atípicas e, mais raramente, hiper ou hipopigmentação pós-inflamatória nas zonas tratadas. Deve evitar-se a depilação com cera em doentes em tratamento com isotretinoína, bem como durante um período de, pelo menos, 6 meses após o tratamento, devido ao risco de ocorrência de dermatite.

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

Os doentes devem ser aconselhados a utilizar um creme ou unguento hidratante e 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 resolvem-se normalmente com a descontinuação da terapêutica. A secura ocular pode ser aliviada pela aplicação de um unguento lubrificante oftalmológico ou de lágrimas artificiais. Pode ocorrer intolerância às lentes de contacto, o que pode exigir que o doente use óculos durante o tratamento.

Foi notificada a ocorrência de diminuição da visão nocturna, com aparecimento súbito em alguns doentes (ver o ponto 4.7 “Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas”). Os doentes que apresentem dificuldades visuais devem consultar um oftalmologista. Pode ser necessária a suspensão do tratamento com isotretinoína.

Afecções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foram notificados casos de mialgia, artralgia e aumento dos valores plasmáticos da creatina-fosfoquinase em doentes tratados com isotretinoína, particularmente nos doentes com intensa actividade física (ver o ponto 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

Após vários anos de administração de doses muito elevadas para tratamento dos distúrbios da queratinização ocorreram alterações ósseas, incluindo encerramento prematuro das epífises, hiperostose e calcificação dos tendões e ligamentos. Habitualmente, a dose, a duração do tratamento e a dose cumulativa total usada nestes doentes excederam em muito as recomendadas para a terapêutica da acne.

Hipertensão intracraniana benigna

Foram notificados casos de hipertensão intracraniana benigna, alguns dos quais envolvendo o uso concomitante de tetraciclina (ver os pontos 4.3 “Contra-indicações” e 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”). Os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna 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 hepáticas antes do início do tratamento, 1 mês depois do início do tratamento e posteriormente, de 3 em 3 meses, excepto se houver indicação clínica para 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, se se verificar um aumento persistente e clinicamente relevante dos níveis das transaminases, deve considerar-se a diminuição 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 numa dose baixa e que esta seja aumentada progressivamente até à dose máxima tolerada (ver o ponto 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 início do tratamento e, posteriormente, de 3 em 3 meses, excepto se houver indicação clínica para monitorização mais frequente. Habitualmente, os valores plasmáticos elevados dos lípidos regressam aos valores normais com a redução da dose ou descontinuação do tratamento, podendo também responder a medidas dietéticas.

A isotretinoína tem sido associada a um aumento dos níveis plasmáticos dos triglicéridos. A isotretinoína deve ser descontinuada na impossibilidade de se controlar a hipertrigliceridemia a um nível aceitável ou caso se manifestem sintomas de pancreatite (ver o ponto 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Níveis superiores a 800 mg/dl ou 9 mmol/l estão por vezes associados a pancreatite aguda que pode ser fatal.

Doenças gastrointestinais

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

Reacções alérgicas

Raramente, foram notificadas reacções anafilácticas, em alguns casos após exposição tópica prévia aos retinóides. Pouco frequentemente, foram notificadas reacções alérgicas cutâneas. Registaram-se casos graves de vasculite alérgica, muitas vezes acompanhada de púrpura (nódoas negras e manchas avermelhadas) nas extremidades e envolvimento extra-cutâneo. As reacções alérgicas graves exigem 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 valores plasmáticos dos lípidos e/ou da glicemia. Foram notificados casos de valores elevados da glicemia em jejum e foram diagnosticados novos casos de diabetes durante a terapêutica com isotretinoína.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os doentes não devem tomar vitamina A concomitantemente devido ao risco de desenvolvimento de hipervitaminose A.

Foram notificados casos de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) com o uso concomitante de isotretinoína e tetraciclina. Assim, o tratamento concomitante com tetraciclina tem que ser evitado (ver os pontos 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 o ponto 4.3 Contra-indicações). Se, apesar destas precauções, ocorrer gravidez durante o tratamento ou no mês seguinte ao final do tratamento com isotretinoína, existe um risco elevado de ocorrência de malformações muito severas e graves no feto.

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

Em caso de ocorrer gravidez numa mulher em tratamento com isotretinoína, o tratamento deve ser suspenso 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 a passagem da isotretinoína para o leite materno é muito provável. Devido ao potencial para a ocorrência de efeitos adversos na mãe e na criança exposta, está contra-indicada a utilização de isotretinoína em lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ocorreram alguns casos de diminuição da visão nocturna durante o tratamento com isotretinoína, os quais, em casos raros, persistiram após a conclusão da terapêutica (ver os pontos 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.8 Efeitos indesejáveis). Uma vez que em alguns doentes o desenvolvimento da diminuição da visão nocturna foi súbito, os doentes devem ser informados deste potencial problema e advertidos a terem precaução quando conduzirem ou operarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os sintomas que a seguir se indicam são os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados com a isotretinoína: secura das mucosas, como p. ex. dos lábios, queilite, da mucosa nasal, epistaxis e dos olhos, conjuntivite e secura da pele. Alguns destes efeitos secundários associados ao uso de isotretinoína estão relacionados com a dose. Os efeitos secundários são geralmente reversíveis após a diminuição da dose ou a descontinuação do tratamento, embora 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 eritrocitária, trombocitopenia, trombocitose
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Neutropenia
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Linfadenopatia
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	
Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Reacção alérgica cutânea, reacções anafiláticas, hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Diabetes mellitus, hiperuricemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Raras ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Depressão
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Comportamento anómalo, distúrbios psicóticos, tentativa de suicídio, suicídio
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Cefaleias
Muito raras ($\leq 1/10\ 00$):	Hipertensão intracraniana benigna, convulsões, sonolência
<i>Afecções oculares:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Blefarite, conjuntivite, secura ocular, irritação ocular
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Visão turva, cataratas, daltonismo (deficiências na visualização das cores), intolerância às 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 ($\leq 1/10\ 000$):	Comprometimento da 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Epistaxis, secura da mucosa nasal, nasofaringite
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Broncospasmo (particularmente em doentes com asma), rouquidão
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Colite, ileíte, garganta seca, hemorragia gastrintestinal, diarreia hemorrágica e doença inflamatória intestinal, náuseas, pancreatite

	(ver o ponto 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”)
<i>Afecções hepatobiliares</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Aumento das transaminases (ver o ponto 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”)
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Hepatite
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Queilite, dermatite, secura cutânea, esfoliação localizada, prurido, exantema eritematoso, fragilidade cutânea (risco de trauma por fricção)
Raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$):	Alopecia
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Acne fulminante, agravamento da acne, eritema (facial), exantema, afecções capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, paroníquia, reacção de fotossensibilidade, granuloma piogénico, hiperpigmentação cutânea, aumento da sudação
<i>Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Artralgia, mialgia, lombalgia (especialmente em doentes adolescentes)
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Artrite, calcinose (calcificação de ligamentos e 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 ($\leq 1/10\ 000$):	(Aumento da formação de) tecido granuloso, mal-estar
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Aumento da trigliceridemia, diminuição dos níveis das lipoproteínas de alta densidade
Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$):	Aumento da colesterolemia, aumento da glicemia, hematúria, proteinúria
Muito raras ($\leq 1/10\ 000$):	Aumento dos níveis sanguíneos da creatina fosfoquinase

A incidência de acontecimentos adversos foi calculada a partir do conjunto dos resultados dos ensaios clínicos envolvendo 824 doentes bem como dos 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 caso de sobredosagem accidental. As manifestações de toxicidade aguda da vitamina A incluem cefaleias graves, náuseas ou vómitos, sonolência, irritabilidade e prurido. Os sinais e sintomas de uma sobredosagem accidental ou intencional com a isotretinoína seriam, provavelmente, idênticos. Espera-se que estes sintomas sejam reversíveis e que se resolvam sem a necessidade de tratamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Medicamento anti-acne de acção sistémica
Código ATC: D10BA01

Mecanismo de acção

A isotretinoína é um estereoisómero do ácido all-*trans*-retinóico (tretinoína). O mecanismo exacto de acção da isotretinoína não é ainda conhecido em pormenor. No entanto, sabe-se que a melhoria observada do 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 do aparelho pilo-sebáceo conduz à disseminação dos corneócitos no ducto e o bloqueio deste pela queratina e sebo em excesso. Segue-se a formação de um comedão e, eventualmente, de lesões inflamatórias. A isotretinoína inibe a proliferação dos sebócitos e parece actuar na acne por meio do restabelecimento da sequência correcta de diferenciação. O sebo é um dos principais substratos para o crescimento do *Propionibacterium acnes*, pelo que a diminuição da produção de sebo inibe a colonização bacteriana do ducto.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da 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 este composto não se encontra disponível sob a forma de preparação intravenosa para uso humano, mas a extrapolação de ensaios realizados no cão sugere uma biodisponibilidade sistémica baixa e variável. Quando a isotretinoína é tomada com alimentos, a biodisponibilidade duplica relativamente à toma em jejum.

Distribuição

A isotretinoína liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,9%). O volume de distribuição da isotretinoína no Homem não foi determinado uma vez que a isotretinoína não se encontra disponível sob a forma de preparação intravenosa para uso humano. Existe pouca informação disponível sobre a distribuição tecidular da isotretinoína no Homem. As concentrações de isotretinoína na epiderme são apenas metade das concentrações no soro. A concentração plasmática de isotretinoína é de cerca de 1,7 vezes a determinada no sangue total, devido à reduzida penetração da isotretinoína nos eritrócitos.

Metabolismo

Após administração oral de isotretinoína, identificaram-se três metabolitos principais no plasma: a 4-oxo-isotretinoína, a tretinoína, (ácido all-*trans* retinóico) e a 4-oxo-tretinoína. Estes metabolitos revelaram actividade biológica em diversos testes *in vitro*. A 4-oxo-isotretinoína revelou, num ensaio clínico, contribuir significativamente para a actividade da isotretinoína (diminuição da velocidade de excreção do sebo embora sem efeito nos níveis plasmáticos da isotretinoína e da tretinoína). Outros metabolitos secundários incluem os conjugados com o ácido glucurónico. O principal metabolito é a 4-oxo-isotretinoína com concentrações plasmáticas no estado estacionário 2,5 vezes mais elevadas que as do composto inicial.

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

A circulação entero-hepática poderá ter um papel significativo no perfil farmacocinético da isotretinoína no Homem. Estudos do metabolismo *in vitro* têm demonstrado que há diversas enzimas CYP envolvidas no metabolismo da isotretinoína em 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Parece não existir nenhuma isoforma com um papel predominante. A isotretinoína e os seus metabolitos não afectam de forma significativa a actividade do CYP.

Eliminação

Após a administração oral de isotretinoína radiomarcada, foram obtidas fracções da dose aproximadamente iguais na urina e nas fezes. Na sequência da administração oral da isotretinoína, o tempo de semi-vida de eliminação terminal do fármaco inalterado em doentes com acne, teve como

valor médio 19 horas. O tempo de semi-vida de eliminação terminal da 4-oxo-isotretinoína é superior, tendo um valor médio de 29 horas.

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

Farmacocinética em populações especiais

Uma vez que a isotretinoína se encontra contra-indicada em doentes com insuficiência hepática, a informação relativa à farmacocinética da isotretinoína nesta população de doentes é limitada. A insuficiência renal não faz diminuir de forma significativa a depuração plasmática da isotretinoína e da 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 aproximadamente 2000 mg/Kg no coelho, aproximadamente 3000 mg/Kg no ratinho e superior a 4000 mg/Kg no rato.

Toxicidade crónica

Um estudo prolongado, realizado no rato durante 2 anos (com doses de isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/Kg/dia) revelou indícios de perda parcial do pêlo e aumento dos níveis plasmáticos dos triglicéridos nos grupos tratados com a dose mais elevada. O espectro de efeitos secundários da isotretinoína nos roedores assemelha-se assim ao da vitamina A mas não inclui a calcificação massiva de tecidos e órgãos observada 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 observados da síndrome de hipervitaminose A reverteram espontaneamente após descontinuação da isotretinoína. Mesmo os animais de laboratório em estado debilitado recuperaram consideravelmente em 1-2 semanas.

Teratogenicidade

Tal como acontece com outros derivados da vitamina A, em estudos realizados no animal a isotretinoína demonstrou ser teratogénica e embriotóxica.

Devido ao potencial teratogénico da isotretinoína existem consequências terapêuticas da administração a mulheres que possam vir a engravidar (ver os pontos 4.3 “Contra-indicações”, 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização” e 4.6 “Gravidez e aleitamento”).

Fertilidade

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

Mutagenicidade

A isotretinoína não demonstrou ser mutagénica nem carcinogénica em estudos realizados no animal, *in vitro* ou *in vivo*, respectivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

(Ver Anexo I – a ser implementado nacionalmente)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

<3 anos><26 meses>

(a ser implementado nacionalmente)

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

<Conservar as cápsulas nos blisters e manter os blisters na cartonagem para proteger da luz e humidade.>

(Ver Anexo I – a ser implementado nacionalmente)

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

(Ver Anexo I – a ser implementado nacionalmente)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação <e eliminação>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

(Ver Anexo I – a ser implementado nacionalmente)

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