

APROVADO EM  
06-04-2022  
INFARMED

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Isotretinoína Bailleul 10 mg cápsulas moles

Isotretinoína Bailleul 20 mg cápsulas moles

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isotretinoína Bailleul 10 mg: cada cápsula mole contém 10 mg de isotretinoína.

Isotretinoína Bailleul 20 mg: cada cápsula mole contém 20 mg de isotretinoína.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula mole de 10 mg contém:

- cerca de 147 mg de óleo de soja (óleo de soja refinado, óleo de soja hidrogenado e óleo vegetal hidrogenado [óleo de soja, tipo II])
- até 5 mg de sorbitol e
- menos de 1 mg de vermelho ponceau 4R (E-124).

Cada cápsula mole de 20 mg contém:

- cerca de 294 mg de óleo de soja (óleo de soja refinado, óleo de soja hidrogenado e óleo vegetal hidrogenado [óleo de soja, tipo II])
- até 7 mg de sorbitol e
- menos de 1 mg de amarelo-sol FCF (E-110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Isotretinoína Bailleul 10 mg: cápsula mole oval, de cor violeta e tamanho 3. A cápsula tem aproximadamente 11,1 mm de comprimento e 6,8 mm de largura.

Isotretinoína Bailleul 20 mg: cápsula mole oval, de cor branca a creme e tamanho 6. A cápsula tem aproximadamente 13,8 mm de comprimento e 8,1 mm de largura.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Formas graves de acne (tais como acne nodular ou conglobata ou acne com risco de cicatrização permanente) resistentes a ciclos adequados de terapêutica padrão com antibacterianos sistêmicos e terapêutica tópica.

O medicamento é indicado em adultos, adolescentes e idosos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Isotretinoína Bailleul deve apenas ser prescrito por, ou sob a supervisão de médicos com experiência na utilização de retinoides sistêmicos para o tratamento da acne grave e com conhecimento aprofundado dos riscos da terapêutica com isotretinoína bem como dos requisitos de monitorização.

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

##### População pediátrica

Isotretinoína Bailleul não deve ser utilizado para o tratamento da acne antes da puberdade e não é recomendado em crianças com menos de 12 anos devido à falta de dados de eficácia e segurança.

Adultos, incluindo adolescentes e idosos:

A terapêutica com isotretinoína deve ser iniciada com uma dose de 0,5 mg/kg por dia. A resposta terapêutica à isotretinoína e alguns dos seus efeitos adversos estão relacionados com a dose e variam de doente para doente. Isto requer um ajuste individual da posologia durante a terapêutica. Para a maioria dos doentes, a dose varia entre 0,5 e 1,0 mg/kg por dia.

As taxas de recidiva e remissão a longo prazo estão mais relacionadas com a dose total administrada do que com a duração do tratamento ou a dose diária. Foi demonstrado que não é expectável qualquer benefício adicional substancial de uma dose de tratamento cumulativa superior a 120-150 mg/kg. A duração do tratamento dependerá da dose diária individual. Geralmente, um ciclo de tratamento de 16-24 semanas é suficiente para obter a remissão.

Na maioria dos doentes, a eliminação completa da acne é obtida com um único ciclo de tratamento. Em caso de recidiva, poderá ser feito um novo ciclo de terapêutica com isotretinoína, com a mesma dose diária e dose de tratamento cumulativa. Uma vez que é possível observar melhorias adicionais da acne até 8 semanas após a descontinuação do tratamento, não deve ser ponderada a realização de um tratamento adicional até que, pelo menos, este período tenha decorrido.

##### Doentes com compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal grave, o tratamento deve ser iniciado com uma dose mais baixa (por exemplo, 10 mg/dia). A dose deve então ser aumentada até 1 mg/kg/dia ou até o doente estar a receber a dose máxima tolerada (ver secção 4.4).

##### Doentes com intolerância

Em doentes que demonstrem uma intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode continuar com uma dose mais baixa, o que implica uma maior duração da terapêutica e um maior risco de recidiva. Para alcançar a máxima eficácia possível nestes doentes, a dose deve geralmente ser mantida na dose tolerada mais elevada.

##### Modo de administração

Via oral.

#### 4.3 Contraindicações

Isotretinoína Bailleul está contraindicado em mulheres grávidas ou a amamentar (ver secção 4.6). Isotretinoína Bailleul está contraindicado em mulheres em idade fértil, exceto caso todas as condições do Programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secção 4.4).

Isotretinoína Bailleul está também contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Isotretinoína Bailleul contém óleo de soja refinado, óleo vegetal hidrogenado e óleo de soja hidrogenado. Assim, Isotretinoína Bailleul está contraindicado em doentes alérgicos ao amendoim ou à soja.

Isotretinoína Bailleul também está contraindicado em doentes

- Com insuficiência hepática
- Com valores excessivamente elevados de lípidos no sangue
- Com hipervitaminose A
- A fazer tratamento concomitante com tetraciclinas (ver secção 4.5)

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Efeitos teratogénicos

Isotretinoína Bailleul é um teratogénio humano poderoso que induz uma elevada frequência de defeitos congénitos graves e potencialmente fatais.

Isotretinoína Bailleul é estritamente contraindicado em:

- Mulheres grávidas
- Mulheres com potencial para engravidar a não ser que cumpram todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez

Programa de prevenção da gravidez

Este medicamento é TERATOGENICO

Isotretinoína é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar a não ser que se cumpram todas as condições que se seguem do Programa de Prevenção da Gravidez:

- A doente apresenta formas graves de acne (tais como acne nodular ou conglobata ou acne com risco de cicatrização permanente) resistentes a ciclos adequados de terapêutica padrão com antibacterianos sistémicos e terapêutica tópica (ver secção 4.1).
- O potencial para engravidar deve ser avaliado em todas as doentes do sexo feminino.
- A doente compreende o risco teratogénico.
- A doente compreende a necessidade de um acompanhamento rigoroso mensalmente.
- A doente compreende e aceita a necessidade de contraceção eficaz, sem interrupção, 1 mês antes do início do tratamento, durante todo o tratamento e durante 1 mês após o final do tratamento. Deve utilizar-se, pelo menos, um método de contraceção altamente eficaz (i.e., uma forma independente da utilizadora) ou duas formas de contraceção complementares dependentes da utilizadora.

- Quando se escolher o método de contraceção, as circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, para garantir o seu envolvimento e cumprimento com as medidas escolhidas.
- Mesmo que a doente tenha amenorreia, deve seguir todos os conselhos sobre contraceção eficaz.
- A doente é informada e compreende as potenciais consequências de uma gravidez e da necessidade de consultar um médico rapidamente, caso exista um risco de gravidez ou caso possa estar grávida.
- A doente compreende a necessidade e aceita realizar testes de gravidez regulares antes, idealmente todos os meses durante o tratamento e 1 mês após o término do tratamento.
- A doente confirmou que compreendeu os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização de isotretinoína

Estas condições também se aplicam a mulheres que não sejam atualmente sexualmente ativas, a não ser que o prescritor considere que existem razões convincentes para indicar que não existe risco de uma gravidez.

O prescritor deve garantir que:

- A doente cumpre as condições para prevenção da gravidez conforme listadas acima, incluindo a confirmação que tem um nível adequado de compreensão.
- A doente confirmou as condições anteriormente mencionadas.
- A doente compreende que deve utilizar de forma consistente e correta um método de contraceção altamente eficaz (i.e. independente da utilizadora) ou duas formas de contraceção complementares dependentes da utilizadora, durante, pelo menos, 1 mês antes do início do tratamento e que deve continuar a utilizar contraceção eficaz ao longo do período de tratamento e durante, pelo menos, 1 mês após o término do tratamento.
- Foram obtidos resultados negativos nos testes de gravidez antes, durante e 1 mês após o final do tratamento. As datas e os resultados dos testes de gravidez devem ser documentados.

Caso ocorra uma gravidez numa mulher tratada com isotretinoína, o tratamento deve ser interrompido e a doente deve ser referenciada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

Caso ocorra uma gravidez após o término do tratamento continua a existir um risco de malformação grave e séria do feto. Este risco persiste até que o produto tenha sido completamente eliminado, o que acontece cerca de um mês após o final do tratamento.

### Contraceção

Deve ser disponibilizada às doentes do sexo feminino informação completa sobre prevenção da gravidez e estas devem ser referenciadas para aconselhamento contracetivo caso não estejam a utilizar contraceção eficaz. Se o médico prescritor não estiver em posição de disponibilizar tal informação, a doente deve ser referenciada para o profissional de saúde relevante.

Como requisito mínimo, as doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar, pelo menos, um método de contraceção altamente eficaz (i.e., independente da utilizadora) ou duas formas de contraceção complementares dependentes da utilizadora. A contraceção deve ser utilizada durante, pelo menos, 1 mês antes do início do tratamento, durante o tratamento e continuada durante, pelo menos, 1 mês após a interrupção do tratamento com isotretinoína, mesmo em doentes com amenorreia.

Quando se escolher o método de contraceção, as circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, para garantir o seu envolvimento e cumprimento com as medidas escolhidas.

#### Testes de gravidez

De acordo com a prática local, recomenda-se a realização de testes de gravidez com supervisão médica com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml, conforme se segue.

#### Antes de iniciar a terapêutica:

Pelo menos um mês após a doente ter iniciado a utilização da contraceção, e pouco tempo antes (de preferência alguns dias) da primeira prescrição, a doente deve ser submetida a um teste de gravidez com supervisão médica. Este teste deve garantir que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com isotretinoína.

#### Visitas de acompanhamento

Devem ser organizadas visitas de acompanhamento em intervalos regulares, idealmente todos os meses. A necessidade de realizar testes de gravidez com supervisão médica repetidos todos os meses, deve ser determinada de acordo com a prática local, tendo em consideração a atividade sexual da doente, histórico menstrual recente (menstruações irregulares, períodos em falta ou amenorreia) e método de contraceção. Quando indicado, os testes de gravidez de acompanhamento devem ser realizados no dia da consulta de prescrição ou nos 3 dias anteriores à consulta do prescritor.

#### Final do tratamento

1 mês após o término do tratamento, as mulheres devem realizar um teste de gravidez final.

#### Restrições de prescrição e de dispensa

Para as mulheres com potencial para engravidar, a duração da prescrição de Isotretinoína Bailleul deve idealmente ser limitada a 30 dias de forma a ajudar o acompanhamento regular, incluindo a realização de testes de gravidez e monitorização. Idealmente, a realização do teste de gravidez, a prescrição e a dispensa de Isotretinoína Bailleul devem ocorrer no mesmo dia.

Este acompanhamento mensal irá permitir garantir que os testes de gravidez e a monitorização regular são realizados e que a doente não está grávida antes de receber o próximo ciclo de medicação.

#### Doentes do sexo masculino

Os dados disponíveis sugerem que o nível de exposição materna ao sémen de doentes a receber Isotretinoína Bailleul não tem magnitude suficiente para ser associado aos efeitos teratogénicos de Isotretinoína Bailleul. Os doentes do sexo masculino devem ser lembrados que não devem partilhar a sua medicação com ninguém, especialmente com doentes do sexo feminino.

#### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a nunca dar este medicamento a outra pessoa e a devolver quaisquer cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não devem dar sangue durante a terapêutica e durante 1 mês após a descontinuação de isotretinoína devido ao potencial risco para o feto de uma recetora de transfusão grávida.

#### Material educacional

Para apoiar os prescritores, farmacêuticos e doentes a prevenir a exposição fetal a isotretinoína, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado irá disponibilizar material educacional para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade de isotretinoína, para disponibilizar conselhos sobre contraceção antes do início da terapêutica e para disponibilizar aconselhamento sobre a necessidade de realizar testes de gravidez.

Deve ser fornecida informação completa sobre o risco teratogénico e as medidas rigorosas para a prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez pelo médico a todos os doentes, quer do sexo masculino quer feminino.

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificados casos de depressão, agravamento de depressão, ansiedade, tendências agressivas, alterações de humor, sintomas psicóticos e, muito raramente, ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio em doentes tratados com isotretinoína (ver secção 4.8). Deve tomar-se cuidado particular em doentes com história de depressão e todos os doentes devem ser monitorizados para os sinais de depressão e referenciados para tratamento adequado, se necessário. Contudo, a interrupção de isotretinoína poderá não ser suficiente para aliviar os sintomas pelo que poderá ser necessária avaliação psiquiátrica ou psicológica adicional.

A consciencialização da família ou amigos poderá ser útil para detetar deterioração da saúde mental.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Verifica-se ocasionalmente uma exacerbação aguda da acne durante o período inicial, mas esta diminui com a continuação do tratamento, habitualmente entre 7-10 dias e, geralmente, não requer o ajuste da dose.

Deve evitar-se a exposição à luz solar intensa ou à radiação UV. Quando necessário, deve ser aplicado um protetor solar com um elevado fator de proteção, FPS 15 ou superior.

Deve evitar-se a dermabrasão química agressiva e o tratamento cutâneo com laser em doentes a tomar isotretinoína durante 5-6 meses após o fim do tratamento devido ao risco de formação de cicatrizes hipertróficas em áreas atípicas e, mais raramente, hiper ou hipopigmentação pós-inflamatória em áreas tratadas. Deve evitar-se a depilação a cera em doentes a tomar isotretinoína durante pelo menos 6 meses após o tratamento devido ao risco de remoção da epiderme.

Deve evitar-se a administração concomitante de isotretinoína e agentes anti-acne queratolíticos ou esfoliantes tópicos, uma vez que a irritação local pode aumentar (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser aconselhados a utilizar uma pomada ou creme hidratante para a pele e um bálsamo para os lábios desde o início do tratamento, uma vez que Isotretinoína Bailleul pode causar secura da pele e dos lábios.

Foram notificadas, pós-comercialização, reações cutâneas graves (por exemplo, eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)) associadas à toma de isotretinoína. Como estes acontecimentos podem ser difíceis de distinguir de

outras reações cutâneas que podem ocorrer (ver secção 4.8), os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e atentamente monitorizados para detetar reações cutâneas graves. Se houver suspeita de uma reação cutânea grave, o tratamento com isotretinoína deve ser interrompido.

#### Reações alérgicas

Foram notificadas raramente reações anafiláticas, em alguns casos após exposição tópica prévia a retinoides. São notificadas com pouca frequência reações cutâneas alérgicas. Foram notificados casos graves de vasculite alérgica, frequentemente acompanhados de púrpura (hematomas e manchas vermelhas) nas extremidades e envolvimento extracutâneo. As reações alérgicas graves requerem a interrupção da terapêutica e uma monitorização cuidadosa.

Isotretinoína Bailleul 10 mg: Ponceau 4R. Pode causar reações alérgicas.

Isotretinoína Bailleul 20 mg: Amarelo-sol FCF. Pode causar reações alérgicas.

#### Afeções oculares

Olhos secos, opacidades da córnea, visão noturna diminuída e queratite, geralmente resolvidas após a descontinuação da terapêutica. A aplicação de uma pomada oftálmica lubrificante ou de lágrimas artificiais pode ajudar em caso de olhos secos. Pode ocorrer intolerância às lentes de contacto, o que pode requerer que o doente use óculos durante o tratamento.

Também foi notificada visão noturna diminuída com início súbito em alguns doentes (ver secção 4.7). Os doentes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para um oftalmologista. Pode ser necessária a suspensão do tratamento com Isotretinoína Bailleul.

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foram notificados casos de mialgia, artralgia e aumento dos valores de creatinafosfoquinase sérica em doentes a tomar isotretinoína, especialmente os que praticam atividade física intensa (ver secção 4.8). Em alguns casos, isto pode progredir para rabdomiólise potencialmente fatal.

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

#### Hipertensão intracraniana benigna

Foram notificados casos de hipertensão intracraniana benigna, alguns dos quais envolveram a toma concomitante de tetraciclina (ver secção 4.3 e secção 4.5). Os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem cefaleia, náuseas e vômitos, distúrbios na visão e edema papilar. Os doentes que desenvolvam hipertensão intracraniana benigna devem descontinuar imediatamente a toma de Isotretinoína Bailleul.

#### Afeções hepatobiliares

Deve proceder-se à avaliação das enzimas hepáticas antes do tratamento, um mês após o início do tratamento e, subsequentemente, de 3 em 3 meses, exceto se houver indicação clínica para monitorização mais frequente. Foram notificados aumentos transitórios e reversíveis das transaminases hepáticas. Em muitos casos, estas alterações estiveram dentro do intervalo normal e os valores voltaram aos níveis basais durante o tratamento. No entanto, em caso de elevação persistente e clinicamente relevante dos níveis de transaminases, deve ser ponderada a redução da dose ou a descontinuação do tratamento.

#### Insuficiência renal

A insuficiência renal e a falência renal não afetam a farmacocinética da isotretinoína. Assim, Isotretinoína Bailleul pode ser administrado a doentes com insuficiência renal. Contudo, recomenda-se que o tratamento destes doentes comece com uma dose baixa, com titulação até à dose máxima tolerada (ver secção 4.2).

#### Metabolismo lipídico

Deve proceder-se à avaliação dos valores lipídicos séricos antes do tratamento, um mês após o início do tratamento e, subsequentemente, de 3 em 3 meses, exceto se houver indicação clínica para monitorização mais frequente. Os valores elevados de lípidos séricos voltam geralmente ao normal com a redução da dose ou descontinuação o tratamento, podendo também responder a alterações da dieta.

A isotretinoína tem sido associada a um aumento dos níveis de triglicéridos plasmáticos. Isotretinoína Bailleul deve ser descontinuado se não for possível controlar a hipertrigliceridemia para um nível aceitável ou se ocorrerem sintomas de pancreatite (ver secção 4.8). 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 intestinal (incluindo ileíte regional) em doentes sem antecedentes de doenças intestinais. Os doentes com diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar imediatamente a toma de Isotretinoína Bailleul.

#### Intolerância à frutose

Isotretinoína Bailleul contém sorbitol. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

#### Doentes de alto risco

Em doentes com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico a fazer tratamento com Isotretinoína Bailleul, podem ser necessárias verificações mais frequentes dos valores lipídicos séricos e/ou de glucose no sangue. Foram notificados níveis elevados de açúcar no sangue em jejum, e foram diagnosticados novos casos de diabetes durante a terapêutica com isotretinoína.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os doentes não devem tomar vitamina A em concomitância, devido ao risco de desenvolver hipervitaminose A.

Foram notificados casos de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro) com a toma concomitante de isotretinoína e tetraciclina. Assim, deve ser evitado o tratamento concomitante com tetraciclina (ver secção 4.3 e secção 4.4).

Deve evitar-se a administração concomitante de isotretinoína e agentes anti-acne queratolíticos ou esfoliantes tópicos, uma vez que a irritação local pode aumentar (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

## Gravidez

A gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com Isotretinoína Bailleul (ver secção 4.3). As mulheres em idade fértil têm de utilizar contraceptivos eficazes durante o tratamento e até um mês após o mesmo. Se a gravidez ocorrer, apesar destas precauções, durante o tratamento com Isotretinoína Bailleul ou no mês seguinte, existe um risco elevado de malformações muito graves e graves do feto.

As malformações fetais associadas à exposição à isotretinoína incluem anomalias do 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 ausentes), anomalias oculares (microftalmia), anomalias cardiovasculares (malformações conotrunciais como tetralogia de Fallot, transposição dos grandes vasos, defeitos do septo), anomalias do timo e anomalias da paratiroide. Há também um aumento da incidência de abortos espontâneos.

Se uma mulher tratada com Isotretinoína Bailleul ficar grávida, o tratamento deve ser interrompido e a doente deve ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

## Amamentação

A isotretinoína é altamente lipofílica, pelo que a passagem da isotretinoína para o leite humano é muito provável. Devido à possibilidade de ocorrência efeitos adversos na criança exposta através do leite materno, a toma de isotretinoína durante a amamentação está contraindicada (ver secção 4.3).

## Fertilidade

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

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Isotretinoína Bailleul pode ter influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Ocorreram vários casos de diminuição da visão noturna durante a terapêutica com isotretinoína e, em casos raros, tal persistiu após a terapêutica (ver secção 4.4 e secção 4.8). Como o início em alguns doentes foi súbito, este possível problema deve ser comunicado aos doentes, aos quais deve ser recomendada precaução ao conduzir ou operar máquinas.

Foram raramente notificados sonolência, tonturas e distúrbios na visão. Os doentes devem ser avisados de que, se sentirem estes efeitos, não devem conduzir, operar máquinas ou participar em quaisquer outras atividades em que os sintomas os possam pôr em risco a si próprios ou a outros.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

Alguns dos efeitos indesejáveis associados à toma de isotretinoína estão relacionados com a dose. Os efeitos indesejáveis são geralmente reversíveis após a alteração da dose ou a descontinuação do tratamento, contudo alguns podem persistir após a interrupção do tratamento. Os seguintes sintomas são os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados com a toma de isotretinoína:

secura da pele, secura das mucosas, por exemplo dos lábios (queilite), da mucosa nasal (epistaxe), e dos olhos (conjuntivite).

Lista tabelada de reações adversas

A incidência das reações adversas calculadas a partir de dados agrupados de ensaios clínicos envolvendo 824 doentes e de dados de pós-comercialização é apresentada na tabela abaixo. As reações adversas são listadas abaixo segundo os grupos sistêmicos (SOC) e as categorias de frequência MedDRA.

As categorias de frequência são definidas como: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), Muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências e SOC, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Grupo sistêmico	Muito frequentes	Frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida*
Infeções e infestações				Infeção bacteriana (mucocutânea) por bactérias Gram positivas	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia, anemia, trombocitose, velocidade de sedimentação eritrocitária aumentada	Neutropenia		Linfadenopatia	
Doenças do sistema imunitário			Reações anafiláticas, hipersensibilidade, reação cutânea alérgica		
Doenças do metabolismo e da nutrição				Diabetes mellitus, hiperuricemia	
Perturbações do foro psiquiátrico			Depressão, agravamento de depressão, tendências agressivas	Suicídio, tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, comportamento anormal	

			, ansiedade , alterações de humor		
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia		Hipertensão intracraniana benigna, convulsões, sonolência, tonturas	
Afeções oculares	Blefarite, conjuntivite, olho seco, irritação ocular			Papiledema (como sinal de hipertensão intracraniana benigna), cataratas, daltonismo (deficiências da visão das cores), intolerância às lentes de contacto, opacidade da córnea, visão noturna diminuída, queratite, fotofobia, perturbações visuais, visão turva	
Afeções do ouvido e do labirinto				Deficiência auditiva	
Vasculopatias				Vasculite (por exemplo, granulomatose de Wegener, vasculite alérgica)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Nasofaringite, epistaxe, secreção nasal		Broncoespasmo (especialmente em doentes com asma), rouquidão	
Doenças gastrointestinais				Doença inflamatória intestinal, colite,	

				ileíte, pancreatite, hemorragia gastrointestinal, diarreia hemorrágica, náuseas, garganta seca (ver secção 4.4)	
Afeções hepatobiliares	Transaminase aumentada (ver secção 4.4)			Hepatite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, erupção eritematosa, dermatite, queilite, pele seca, esfoliação localizada, fragilidade cutânea (risco de traumatismo por fricção)		Alopecia	Acne fulminante, acne intensa (crise de acne), eritema (facial), exantema, distúrbios capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, paroníquia, reação de fotosensibilida de, granuloma piogénico, hiperpigmentaça o cutânea, sudorese excessiva	Eritema multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesquel éticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, mialgia, dorsalgia (especialmente em crianças e adolescentes)			Artrite, calcinose (calcificação dos ligamentos e tendões), fusão prematura das epífises, exostose, (hiperostose), densidade óssea reduzida, tendinite	Rabdomiólis e
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrit e	
Doenças dos órgãos					Disfunção sexual,

genitais e da mama					incluindo disfunção erétil e diminuição da libido, ginecomastia, secura vulvovaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração				Tecido de granulação (aumento da formação), mal-estar geral	
Exames complementares de diagnóstico	Triglicéridos no sangue aumentados, lipoproteínas de alta densidade diminuídas	Colesterolemia aumentada, glicemia aumentada, hematuria, proteinúria		Creatinafosquinase no sangue aumentada	

\*não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A isotretinoína é um derivado da vitamina A. Embora a toxicidade aguda da isotretinoína seja baixa, podem aparecer sinais de hipervitaminose A em caso de sobredosagem accidental. As manifestações de toxicidade aguda por vitamina A incluem cefaleias graves, náuseas ou vômitos, sonolência, irritabilidade e prurido. Os sinais e sintomas de sobredosagem accidental ou deliberada com isotretinoína são, provavelmente, semelhantes. É expectável que estes sintomas sejam reversíveis e que sejam resolvidos sem a necessidade de tratamento.

#### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 13.4.2.2 - De ação sistêmica, Preparações anti-acne, Retinoides para o tratamento da acne.

Código ATC: D10BA01

### Mecanismo de ação

A isotretinoína é um estereoisômero do ácido all-trans-retinoico (tretinoína). O mecanismo de ação exato da isotretinoína ainda não é conhecido ao pormenor, mas foi estabelecido que a melhoria observada no quadro clínico da acne grave está associada à supressão da atividade das glândulas sebáceas e a uma redução histologicamente demonstrada da dimensão das glândulas sebáceas. Além disso, foi estabelecido o efeito anti-inflamatório da isotretinoína ao nível da derme.

### Eficácia e segurança clínicas

A hipercornificação do revestimento epitelial da unidade pilossebácea conduz à disseminação dos corneócitos no ducto e ao bloqueio deste pela queratina e sebo em excesso. Segue-se a formação de um comedão e, possivelmente, lesões inflamatórias. A isotretinoína inibe a proliferação dos sebócitos e parece atuar na acne ao restabelecer a sequência correta de diferenciação. O sebo é um importante substrato para a proliferação de *Propionibacterium acnes*, pelo que a redução da produção de sebo inibe a colonização bacteriana do ducto.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A absorção de isotretinoína do trato gastrointestinal é variável e linear de acordo com a dose dentro do 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 uso humano, mas a extrapolação a partir de estudos no cão sugere uma biodisponibilidade sistêmica bastante baixa e variável. Quando a isotretinoína é tomada com alimentos, a biodisponibilidade duplica em comparação com a 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 está disponível sob a forma de preparação intravenosa para uso humano. No humano, há pouca informação disponível sobre a distribuição da isotretinoína nos tecidos. As concentrações da isotretinoína na epiderme são apenas metade das concentrações séricas. As concentrações plasmáticas da isotretinoína são cerca de 1,7 vezes superiores às verificadas no sangue total, devido à reduzida penetração da isotretinoína nos eritrócitos.

### Biotransformação

Após a administração oral de isotretinoína, foram identificados três metabolitos principais no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína, (ácido all-trans-retinoico) e 4-oxo-tretinoína. Estes metabolitos demonstraram atividade biológica em vários testes *in vitro*. Foi demonstrado que, num estudo clínico, que a 4-oxo-isotretinoína contribui significativamente para a atividade da isotretinoína (diminuição da taxa de excreção do sebo, apesar de não ter qualquer efeito sobre os níveis plasmáticos de isotretinoína e tretinoína). Outros metabolitos secundários incluem os

conjugados de glucuronido. O metabolito principal é a 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas em estado estacionário 2,5 vezes mais elevadas do que as do composto inicial.

A isotretinoína e a tretinoína (ácido all-trans-retinoico) são reversivelmente metabolizadas (interconvertidas), e o metabolismo da tretinoína está, portanto, ligado ao da isotretinoína. Foi estimado que 20-30 % de uma dose de isotretinoína é metabolizada por isomerização.

A circulação entero-hepática pode desempenhar um papel significativo na farmacocinética da isotretinoína no humano. Estudos metabólicos in vitro demonstraram que várias enzimas do CYP estão envolvidas no metabolismo da isotretinoína em 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma isoforma parece ter um papel predominante. A isotretinoína e os seus metabolitos não afetam significativamente a atividade do CYP.

### Eliminação

Após a administração oral de isotretinoína radiomarcada, foram obtidas frações aproximadamente iguais da dose na urina e nas fezes. Após a administração oral de isotretinoína, a semivida de eliminação terminal do medicamento inalterado em doentes com acne é de, em média, 19 horas. A semivida de eliminação terminal da 4-oxo-isotretinoína é mais longa, com um valor médio de 29 horas.

A isotretinoína é um retinoide fisiológico e as concentrações endógenas de retinoides são atingidas cerca de duas semanas após o fim da terapêutica com isotretinoína.

### Compromisso hepático

Uma vez que a isotretinoína está contraindicada para doentes com compromisso hepático, as informações relativas à cinética da isotretinoína nesta população de doentes são limitadas.

### Compromisso renal

A insuficiência renal não reduz significativamente a depuração da isotretinoína ou da 4-oxo-isotretinoína do plasma.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### Toxicidade aguda

A toxicidade aguda da isotretinoína por via oral foi determinada em várias espécies animais. A DL50 é aproximadamente 2000 mg/kg no coelho, aproximadamente 3000 mg/kg no ratinho e mais de 4000 mg/kg no rato.

### Toxicidade crónica

Um estudo prolongado no rato realizado durante 2 anos (com doses de isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/kg/d) revelou evidências de queda parcial de pelo e valores de triglicéridos no plasma elevados nos grupos a tomar as doses mais elevadas. O espectro de efeitos indesejáveis da isotretinoína no roedor assemelha-se bastante ao da vitamina A, mas não inclui as calcificações maciças de tecidos e órgãos observadas com a vitamina A no rato. As alterações das células hepáticas observadas com vitamina A não ocorreram com a isotretinoína.

Todos os efeitos indesejáveis observados da síndrome de hipervitaminose A reverteram espontaneamente após a suspensão da isotretinoína. Mesmo os animais de laboratório debilitados de forma geral recuperaram consideravelmente em 1-2 semanas.

### Teratogenicidade

Tal como outros derivados da vitamina A, a isotretinoína demonstrou ser teratogénica e embriotóxica em estudos em modelos animais.

Devido ao potencial teratogénico da isotretinoína, há consequências terapêuticas da administração a mulheres em idade fértil (ver secção 4.3, secção 4.4, e secção 4.6).

#### Mutagenicidade

A isotretinoína não demonstrou ser mutagénica em estudos in vitro ou in vivo em modelos animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

acetato de todo-rac- $\alpha$ -tocoferilo  
óleo vegetal hidrogenado, tipo II  
óleo de soja hidrogenado  
cera de abelha amarela  
óleo de soja refinado  
gelatina  
glicerol  
sorbitol líquido parcialmente desidratado  
dióxido de titânio (E171)  
água purificada

10 mg: azul patenteado V (E131)  
Vermelho ponceau 4R (E124).

20 mg: amarelo-sol FCF (E110).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Conservar na embalagem de origem e manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVC/TE/PVdC/folha de alumínio cor de laranja.

10 mg cápsulas moles

Tamanho das embalagens: 30, 50, 60 e 100 cápsulas

20 mg cápsulas moles

Tamanho das embalagens: 30, 50, 60 e 100 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

APROVADO EM 06-04-2022 INFARMED
---------------------------------------

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires Bailleul S.A.  
10-12 Avenue Pasteur  
L-2310 Luxembourg  
Luxemburgo

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

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

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

02/2022