

Retinoide de ação antisseborreica específica para tratamento oral da acne grave, nódulo cístico e conglobata, e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome do produto:** Roacutan®

**Nome genérico:** isotretinoína

**Forma farmacêutica, via de administração e apresentação:**

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

## USO ADULTO

### Composição

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

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

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

*Ingrediente ativo:* 13-*cis*-retinoico ..... 20 mg

*Excipientes:* óleo de soja, cera amarela, óleo de soja hidrogenado, óleo de soja parcialmente hidrogenado, gelatina, glicerol 85%, Karion 83, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

### 1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

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

### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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

### 3. RISCOS DO MEDICAMENTO

#### Contraindicações

**Roacutan®** é contraindicado a mulheres com potencial de engravidar, a menos que a paciente satisfaça todas as condições a seguir:

- ela deve ter acne grave resistente às terapêuticas convencionais;
- ela deve ser confiável na compreensão e no cumprimento das instruções;
- ela deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e até 1 mês após o término do tratamento com **Roacutan®**;
- ela deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- ela deve confirmar que compreendeu as precauções;

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

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

Roacutan<sup>®</sup> está também contraindicado a pacientes com insuficiência hepática, hipervitaminose A preexistente, valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados, alergia à droga ou a qualquer substância contida na cápsula, bem como fazendo uso concomitante de tetraciclina e derivados.

#### **Advertências e precauções**

A doação de sangue deve ser evitada durante e até um mês após o término do tratamento com Roacutan<sup>®</sup>.

Depressão, sintomas psicóticos e raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados em pacientes tratados com Roacutan<sup>®</sup>. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, cuidados especiais precisam ser tomados em pacientes com história de depressão, e todos os pacientes devem ser supervisionados quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, se necessário.

#### **Principais interações medicamentosas**

O uso concomitante de Roacutan<sup>®</sup> e vitamina A deve ser evitado, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados. Como o uso de tetraciclina e derivados com Roacutan<sup>®</sup> pode causar elevação na pressão intracraniana, sua combinação com Roacutan<sup>®</sup> é contraindicada.

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

Microdoses de progesterona, como método contraceptivo, podem ser inadequadas durante o tratamento com Roacutan<sup>®</sup>.

Roacutan<sup>®</sup> não deve ser utilizado por outra via que não a recomendada nesta bula.

#### **Gravidez e amamentação**

Roacutan<sup>®</sup> é teratogênico, isto é, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto, quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou mesmo até um mês após sua interrupção. Por esse motivo, Roacutan<sup>®</sup> não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar. No caso de gravidez durante a administração de Roacutan<sup>®</sup>, em qualquer quantidade ou mesmo durante

curtos períodos, existe risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada (envolvendo em particular o sistema nervoso central, o coração e os grandes vasos sanguíneos). Todos os fetos expostos podem potencialmente ser afetados. Há também risco elevado de aborto espontâneo.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com **Roacutan**<sup>®</sup> ou durante o mês seguinte após sua interrupção, o médico deverá ser imediatamente informado.

**Roacutan**<sup>®</sup> pode passar para o leite materno, e, por esse motivo, mulheres que estão amamentando não devem tomar este medicamento.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Por causa da possibilidade de diminuição da visão noturna, deve-se ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.

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

**Informe ao seu médico se está amamentando.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

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

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

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

#### **4. MODO DE USO**

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

As cápsulas de **Roacutan**<sup>®</sup> devem ser engolidas, sem mastigar, durante as refeições.

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

A resposta terapêutica a **Roacutan**<sup>®</sup> e seus efeitos adversos são doses dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dosagem durante o tratamento. O tratamento com **Roacutan**<sup>®</sup> deve ser iniciado com 0,5 mg/kg/dia. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne em tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg.

A dose cumulativa de 120 a 150 mg/kg por tratamento tem sido documentada para aumentar a taxa de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. A remissão completa da acne ocorre geralmente em 16 a 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, conseqüentemente, durante período maior de tratamento.

Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com **Roacutan**<sup>®</sup> deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da

acne até 8 semanas após o término do tratamento, o retratamento não deve ser iniciado antes desse período.

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

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

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

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

Roacutan<sup>®</sup> só deve ser usado quando receitado por um médico. Além disso, seu uso pode ocasionar efeitos colaterais que exigem acompanhamento médico constante. Roacutan<sup>®</sup> não deve ser repassado a outra pessoa.

Alguns dos efeitos adversos de Roacutan<sup>®</sup> são doses dependentes. Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são, geralmente, reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento, sendo que alguns podem persistir após a suspensão da medicação.

Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos investigativos e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com Roacutan<sup>®</sup> é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e membranas mucosas, por exemplo, dos lábios, passagem nasal e olhos).

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

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

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

**Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas:** tontura, insônia, letargia, parestesia, síncope, alterações comportamentais, cefaleia, aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), convulsões, depressão (vide item *Advertências e precauções*), tentativa de suicídio, suicídio. Embora a relação causal não tenha sido estabelecida, cuidados especiais devem ser oferecidos a pacientes com história de depressão, e todos os pacientes

devem ser monitorizados para sinais de depressão e encaminhados para o tratamento apropriado, se necessário.

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

**Desordens do sistema gastrintestinal:** náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn (evento muito raro), colite ulcerativa (evento muito raro), ileíte e hemorragia têm sido relatadas. Pacientes tratados com Roacutan<sup>®</sup>, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides, apresentam risco de desenvolver pancreatite. Pancreatite fatal tem sido raramente relatada (vide item *Recomendações*).

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

**Desordens do sistema reprodutor:** irregularidades menstruais.

**Desordens cardiovasculares:** palpitação, taquicardia, doença cardiovascular trombótica.

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

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

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

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

**Outras reações:** linfadenopatia, vasculite (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, reações alérgicas, hipersensibilidade sistêmica, hematúria, proteinúria, glomerulonefrite, edema e fadiga, perda de peso.

#### ***Pós-comercialização***

Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatados com o uso de Roacutan<sup>®</sup> (vide item *Advertências e precauções*).

## **6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

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

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

As cápsulas de **Roacutan**<sup>®</sup> devem ser armazenadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O medicamento, quando armazenado na embalagem original, encontra-se protegido da umidade e da luz.

### Prazo de validade

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

### **Farmacocinética**

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

### *Absorção*

A absorção de isotretinoína no trato gastrointestinal é variável; a biodisponibilidade absoluta de isotretinoína não foi determinada, pois a preparação venosa do composto não está disponível para uso em humanos; porém, estudos em cachorros sugerem que a biodisponibilidade sistêmica seja variável e razoavelmente baixa. Em pacientes estáveis com acne, concentração sanguínea de pico ( $C_{máx}$ ) de 310 ng/mL (variação: 188 a 473 ng/mL) foi observada 2 - 4 horas após administração de 80 mg/dia de isotretinoína em jejum. As concentrações plasmáticas de isotretinoína são cerca de 1,7 vez maior que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração de isotretinoína dentro das hemácias.

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

### *Distribuição*

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

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

Concentrações sanguíneas constantes ( $C_{\min, ss}$ ) de isotretinoína em pacientes com acne grave tratados com 40 mg, duas vezes ao dia, variaram de 120 a 200 ng/mL; a concentração de 4-oxo-isotretinoína nesses pacientes foi 2 - 5 vezes maior que concentrações de isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual de isotretinoína. Concentrações de isotretinoína na epiderme representam metade da concentração plasmática.

### *Metabolismo*

Após administração oral de isotretinoína, três metabólitos principais têm sido identificados no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ambos ácidos transretinoicos) e 4-oxo-tretinoína. O principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas constantes 2,5 vezes maiores que os outros compostos. Outros metabólitos foram detectados, porém não completamente identificados, incluindo conjugados glicurônicos.

Os metabólitos da isotretinoína mostraram atividade biológica em vários testes *in vitro*. Portanto, o perfil clínico observado em pacientes poderia ser o resultado da atividade farmacológica da isotretinoína e seus metabólitos. Estudo clínico envolvendo 74 pacientes demonstrou que a administração oral de 4-oxo-isotretinoína resultou em redução significativa da taxa de excreção de sebo, comprovando que a 4-oxo-isotretinoína contribui de forma significativa na atividade terapêutica de **Roacutan**<sup>®</sup>. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena de isotretinoína e tretinoína, sugerindo que a atividade da 4-oxo-isotretinoína é mediada pela 4-oxo-tretinoína.

Como a isotretinoína e tretinoína (ambos ácidos transretinoicos) são metabolizados reversivelmente (interconvertidos), o metabolismo da tretinoína é relacionado com o da isotretinoína. O metabolismo pré-sistêmico da isotretinoína foi demonstrado em um estudo clínico que envolveu 10 voluntários. Circulação enteroepática pode ter papel importante na farmacocinética de isotretinoína nos humanos. Estudos de metabolismo *in vitro* têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas CYP no metabolismo de isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma forma isolada parece ter papel predominante. CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP3A4 parecem ter as maiores contribuições no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína. CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6 e CYP2E1 contribuem para o metabolismo da isotretinoína. CYP26 é também conhecido como metabolizador de retinoides. **Roacutan**<sup>®</sup> e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade da CYP.

### *Eliminação*

Após administração oral de isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na urina e nas fezes. Após administração oral de isotretinoína, a meia-vida de eliminação terminal da droga inalterada, em pacientes com acne, ocorre em 19 horas, em média. A meia-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é maior, sendo 29 horas, em média.

Isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são atingidas em, aproximadamente, duas semanas após o término de tratamento com **Roacutan**<sup>®</sup>.

### *Farmacocinética em populações especiais*

Sendo **Roacutan**<sup>®</sup> contraindicado a pacientes com insuficiência hepática, existe pouca informação sobre a cinética deste medicamento nessa população.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A hiperqueratinização da unidade pilosebácea leva à compactação dos corneócitos no ducto e à obstrução pela queratina e ao excesso de sebo. Ocorre a formação dos comedões e,

eventualmente, das lesões inflamatórias. **Roacutan**<sup>®</sup> inibe a proliferação dos sebócitos e parece regularizar o processo de diferenciação celular. O sebo é o principal substrato para o crescimento do *Propionibacterium acnes*, de modo que, ao reduzir sua produção, ocorre inibição da colonização bacteriana do ducto.

A isotretinoína oral representa uma terapia efetiva para a acne, resultando em remissão prolongada da doença na maioria dos pacientes. Um estudo com 88 pacientes, portadores de acne grave e / ou quadros resistentes à terapêutica convencional, tratados com isotretinoína oral na dose diária de 0,5 – 1 mg/kg/dia e dose cumulativa ≥ 120 mg/kg, resultou em 85% de melhora clínica após 4 meses de tratamento. Os pacientes foram acompanhados durante 10 anos após o término do tratamento: 60% apresentaram remissão completa da doença e 23% necessitaram de um segundo curso de tratamento.

#### **Referência bibliográfica**

Layton AM, Stainforth JM and Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treat 1993; 4:S2-5.

### **3. INDICAÇÕES**

**Roacutan**<sup>®</sup> está indicado no tratamento de formas graves de acne (nódulo cístico, conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos).

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Roacutan**<sup>®</sup> é contraindicado nos seguintes casos: gravidez [em mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que essas pacientes satisfaçam todos os critérios de contracepção exigidos (vide item *Gravidez e lactação*)], mulheres no período de lactação, insuficiência hepática, hipervitaminose A preexistente, pacientes fazendo uso concomitante de tetraciclina e derivados, pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados.

**Roacutan**<sup>®</sup> é também contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à droga ou a algum de seus componentes.

**Roacutan**<sup>®</sup> contém óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenado e óleo de soja hidrogenado. Portanto, **Roacutan**<sup>®</sup> está contraindicado a pacientes alérgicos à soja.

**Roacutan**<sup>®</sup> não deve ser administrado à pacientes alérgicos a parabenos (usados como conservantes da cápsula gelatinosa).

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

#### *Modo de usar*

As cápsulas de **Roacutan**<sup>®</sup> devem ser engolidas, sem mastigar, durante as refeições.

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

#### *Cuidados de conservação*

As cápsulas de **Roacutan**<sup>®</sup> devem ser armazenadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O medicamento, quando armazenado na embalagem original, encontra-se protegido da umidade e da luz.

*Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com prazo de validade vencido*

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser despejados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Descarte conforme orientações disponíveis no sistema de coleta local.

## 6. POSOLOGIA

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

A resposta terapêutica a **Roacutan®** e seus efeitos adversos são doses dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dosagem durante o tratamento. O tratamento com **Roacutan®** deve ser iniciado com 0,5 mg/kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne em tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg.

A dose cumulativa de 120 a 150 mg/kg por tratamento tem sido documentada para aumentar a taxa de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. A remissão completa da acne ocorre, geralmente, em 16 a 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, conseqüentemente, durante período maior de tratamento.

Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com **Roacutan®** deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até 8 semanas após o término do tratamento, o retratamento não deve ser iniciado antes desse período.

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

### ***Instruções de dosagem especial***

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

## 7. ADVERTÊNCIAS

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

A função hepática ou enzimas devem ser examinadas antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada 3 meses ou, mais frequentemente, se houver indicação clínica. Elevações transitórias e reversíveis das transaminases têm sido relatadas. Em vários casos, essas alterações foram dentro da variação normal e retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Entretanto, quando os níveis de transaminases se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Os lípides séricos (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e a cada três meses ou, mais frequentemente se houver indicação clínica. Os lípides séricos geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides séricos podem responder a medidas dietéticas.

Recomenda-se o controle de elevações clinicamente significativas de triglicérides séricos, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (vide item *Reações adversas*). Portanto, **Roacutan®** deve ser descontinuado, caso ocorra hipertrigliceridemia incontrolável ou sintomas de pancreatite.

Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. Roacutan® pode ser administrado a pacientes com insuficiência renal. Nesses casos, recomenda-se iniciar o tratamento com baixas doses e aumentar progressivamente até a dose máxima tolerada pelo paciente.

Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas (incluindo neutropenia grave e raros relatos de agranulocitose). Roacutan® deverá ser interrompido se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Depressão, sintomas psicóticos, raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados em pacientes tratados com Roacutan® (vide item *Reações adversas*). Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida para esses eventos, cuidados especiais precisam ser tomados em pacientes com história de depressão, e todos os pacientes devem ser supervisionados quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, caso necessário. A interrupção de Roacutan® pode não resultar em alívio dos sintomas, por isso, a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises, hiperostose e calcificações de tendões e ligamentos têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para o tratamento de distúrbios da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede aquela recomendada para o tratamento da acne. Entretanto, avaliação cuidadosa do risco / benefício deve ser realizada para cada paciente.

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

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

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

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

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

Depilação mecânica (com cera) deve ser evitada durante e, pelo menos, por período de 6 meses após o tratamento, por causa da possibilidade de exulceração, cicatriz ou dermatite. Os pacientes devem ser orientados a utilizar emolientes / umectantes labiais no início do tratamento, para evitar o ressecamento labial.

Reações cutâneas graves (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), associadas ao uso de Roacutan® têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para reações cutâneas graves, e Roacutan® deve ser descontinuado se for considerado necessário.

Diminuição da visão noturna tem ocorrido durante o tratamento com isotretinoína e, em raros casos, tem persistido após interrupção do tratamento (vide item *Reações adversas*). Por causa

do início súbito em alguns casos, os pacientes devem ser avisados desse problema potencial e dos cuidados ao dirigir qualquer veículo ou operar máquinas à noite. Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados.

Ressecamento ocular, blefarite, conjuntivite, opacidades córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente se resolvem após descontinuação do tratamento. O ressecamento ocular pode ser minimizado com o uso de lubrificantes oculares e lágrimas artificiais. Por causa da possibilidade de ocorrer ceratite, pacientes com ressecamento ocular devem ser monitorados. Pacientes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica, e a suspensão de Roacutan® deve ser considerada. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e os pacientes podem necessitar do uso de óculos durante o tratamento.

Casos raros de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) têm sido relatados. Alguns desses casos ocorrem com uso concomitante de tetraciclinas. Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema. Pacientes com o quadro de hipertensão intracraniana benigna devem interromper o uso de Roacutan® imediatamente. Portanto, o tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

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

Reações anafiláticas têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinoides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e com envolvimento extracutâneo, têm sido relatados. Reações alérgicas graves requerem interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

#### ***Precauções para grupos de pacientes especiais***

Em pacientes de alto risco (com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico) que se submetem ao tratamento com Roacutan®, exames dos valores lipídicos e glicêmicos realizados mais frequentemente podem ser necessários.

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

#### **Precauções adicionais**

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

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

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

#### ***Gravidez e lactação***

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

Isotretinoína é altamente teratogênica. Existe risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada no caso de gravidez durante a administração de isotretinoína oral, em qualquer

quantidade, mesmo durante curtos períodos. Todos os fetos expostos podem potencialmente ser afetados.

**Roacutan**<sup>®</sup> é contraindicado a mulheres com potencial de engravidar, a menos que a paciente satisfaça todas as condições abaixo:

- ela deve ter formas graves de acne (nódulo cístico e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos);
- testes negativos de gravidez devem ser obtidos antes, durante e 5 semanas após o término do tratamento. Os resultados desses testes devem ser documentados;
- ela deve ser confiável na compreensão e no cumprimento das instruções;
- ela deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e 1 mês após tratamento com **Roacutan**<sup>®</sup>;
- ela entende o risco teratogênico;
- ela deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- ela entende a necessidade de rigoroso controle mensal;
- ela está informada e entende as potenciais consequências da gestação e que necessita de rápida avaliação médica se ocorrer risco de gestação;
- mesmo em amenorreia, ela deve manter todas as recomendações de contracepção efetiva;
- ela deve confirmar que compreendeu as precauções;
- ela usa e entende a necessidade de adotar medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- ela deve usar métodos contraceptivos eficazes, sem interrupção, durante 1 mês antes do início da terapêutica com **Roacutan**<sup>®</sup>, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica (vide item *Advertências*); preferencialmente, devem ser utilizados dois métodos contraceptivos complementares, sendo um hormonal e o outro de barreira;
- ela deve ter teste de gravidez confiável negativo no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se imprescindivelmente a repetição mensal do teste de gravidez; ela aceita realizar o teste de gravidez durante e cinco semanas após a interrupção do tratamento;
- ela deve iniciar a terapêutica com **Roacutan**<sup>®</sup> somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- no caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e ininterruptas 1 mês antes, durante e até 5 semanas após a terapêutica com **Roacutan**<sup>®</sup>, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- ela deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de submeter-se a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado para ela.

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

Segundo a Portaria n° 344/98, a isotretinoína deve ser prescrita acompanhada da Notificação de Receita Especial para os retinoides sistêmicos e Termo de Consentimento Informado, que enfatiza a necessidade de contracepção e prevenção da gravidez.

As informações sobre prevenção de gravidez devem ser dadas para todos os pacientes, tanto de forma oral quanto escrita.

Deve-se realizar teste de gravidez de alta sensibilidade nos três primeiros dias do ciclo menstrual, com as seguintes recomendações:

#### *Antes de iniciar o tratamento*

Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar o método contraceptivo; os resultados devem ser documentados. Em pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste deverá ser realizado 3 semanas após a última relação sexual sem proteção. O médico deve orientar a paciente em relação às medidas contraceptivas.

O teste de gravidez também deverá ser realizado durante a consulta para início do tratamento ou três dias antes, para excluir a possibilidade de gestação quando se inicia a medicação. As pacientes devem ter iniciado os métodos contraceptivos no mês anterior.

#### *Nos retornos mensais*

Os retornos devem ser realizados a cada 28 dias. O teste de gravidez deverá ser realizado no dia da consulta ou três dias antes da visita ao médico.

#### *No final do tratamento*

Após 5 semanas do término do tratamento, o teste de gravidez deverá ser realizado para excluir gestação.

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

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

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

Foram documentadas as principais anormalidades fetais humanas associadas à administração de **Roacutan**<sup>®</sup>, incluindo anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação / anormalidade cerebelar e microcefalia), dismorfismo facial, fenda palatina, anormalidades no ouvido externo (microtia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes), anormalidades oculares (microftalmia), anormalidades cardiovasculares (malformações, como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos, defeitos septais), anormalidades no timo e glândulas paratireoides. Há também aumento na incidência de abortos espontâneos.

**Roacutan**<sup>®</sup> é altamente lipofílico, sendo a passagem da droga para o leite materno muito provável. Por causa dos efeitos adversos potenciais, o uso de **Roacutan**<sup>®</sup> deve ser evitado durante a lactação.

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

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

**Pacientes do sexo masculino: os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários de Roacutan<sup>®</sup> não é suficiente para representar risco de teratogenicidade.**

**Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a não repassar a medicação a outras pessoas, principalmente do sexo feminino.**

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

### ***Pacientes idosos***

Os estudos com isotretinoína em pacientes acima de 65 anos são experimentais em outras condições que não a acne. Como pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal e dislipidemias decorrentes da idade, recomenda-se acompanhamento e monitorização frequente dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides e da função renal.

### ***Pacientes pediátricos***

O uso de **Roacutan**<sup>®</sup> em pacientes com idade inferior a 12 anos não tem sido estudado.

### ***Instruções de dosagem especial***

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

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapêutica concomitante de **Roacutan**<sup>®</sup> e vitamina A deve ser evitada, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados.

Raros casos de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) têm sido relatados, e alguns deles envolvem o uso concomitante de tetraciclinas e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

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

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

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Alguns dos efeitos adversos de **Roacutan**<sup>®</sup> são doses dependentes. Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são, geralmente, reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento, sendo que alguns podem persistir após a suspensão da medicação.

Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos investigativos e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com **Roacutan**<sup>®</sup> é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e membranas mucosas, por exemplo, dos lábios, passagem nasal e olhos).

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

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

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

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

*Desordens sensoriais:* casos isolados de distúrbios visuais, fotofobia, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), raros distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), catarata lenticular, ceratite, visão turva, blefarite, conjuntivite, irritação

ocular, papiledema, como sinal de hipertensão intracraniana benigna, redução da audição em algumas frequências e zumbido têm sido reportados.

**Desordens do sistema gastrintestinal:** náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn (evento muito raro), colite ulcerativa (evento muito raro), ileíte e hemorragia têm sido relatadas. Pacientes tratados com Roacutan<sup>®</sup>, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides, apresentam risco de desenvolver pancreatite. Pancreatite fatal tem sido raramente relatada (vide item *Advertências*).

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

**Desordens do sistema reprodutor:** irregularidades menstruais.

**Desordens cardiovasculares:** palpitação, taquicardia, doença cardiovascular trombótica.

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

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

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

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

**Outras reações:** linfadenopatia, vasculite (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, reações alérgicas, hipersensibilidade sistêmica, hematúria, proteinúria, glomerulonefrite, edema e fadiga, perda de peso.

#### ***Pós-comercialização***

Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatados com o uso de Roacutan<sup>®</sup> (vide item *Advertências*).

## **11. SUPERDOSE**

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

## **12. ARMAZENAGEM**

As cápsulas de **Roacutan**<sup>®</sup> devem ser armazenadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O medicamento, quando armazenado na embalagem original, encontra-se protegido da umidade e da luz.

MS - 1.0100.0182

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

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

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

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

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

CDS 3.0D