ISON®

(isotretinoína)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Cápsula mole

10 mg

ISON®

isotretinoína

Cápsula mole

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

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

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Cápsula mole de 10 mg: embalagem contendo 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de ISON® 10 mg contém:
isotretinoína ..... 10 mg

Excipientes: óleo de soja, acetato de racealfatocoferol, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma hidrogenado, cera amarela de abelha, sorbitol, gelatina farmacêutica, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro preto, corante vermelho ponceau e água purificada.

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. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
ISON é indicado para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata ou acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a tratamentos anteriores (antibióticos sistêmicos e medicamentos de uso tópico).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
ISON contém em sua fórmula uma substância derivada da vitamina A – a isotretinoína. A melhora clínica da acne grave está associada à diminuição da atividade e à redução do tamanho das glândulas produtoras de sebo. O tempo médio de início de ação farmacológica com resultado clínico é variável, mas estimado entre 8 e 16 semanas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gravidez e amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.
Atenção – risco para mulheres grávidas. Causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto.
Este medicamento é contraindicado a pacientes no período de lactação.

ISON é contraindicado a pacientes com alergia conhecida à isotretinoína ou a qualquer substância contida na cápsula.

ISON contém óleos de soja, portanto, está contraindicado a pacientes alérgicos à soja.

Também está contraindicado a pacientes com aumento excessivo de vitamina A no organismo antes do início do tratamento, a pacientes que usam tetraciclinas e derivados e a pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
ISON é **teratogênico**, isto é, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto (envolvendo em particular o sistema nervoso central, o coração e os grandes vasos sanguíneos), quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou mesmo até um mês após a interrupção do tratamento, independentemente da quantidade de medicação ou tempo de tratamento. Por esse motivo, **ISON** não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que possam engravidar. Há também risco elevado de aborto espontâneo.
ISON é contraindicado a mulheres com potencial de engravidar, a menos que elas satisfaçam **todas** as condições a seguir:

- ter acne grave resistente às terapêuticas convencionais;
- ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e até 1 mês após o término do tratamento com **ISON**;
- ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- confirmar que compreendeu as precauções;
- ser capaz de usar medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início do tratamento com **ISON**, durante o tratamento e até 1 mês após a descontinuação do tratamento;
- ter teste de gravidez negativo, supervisionado pelo médico, no mínimo 11 dias antes de iniciar o tratamento. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- iniciar a terapêutica com **ISON** somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- no caso de repetição do tratamento, você deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e de modo contínuo 1 mês antes, durante e até 1 mês após o tratamento com **ISON**, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de se submeter a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado.

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

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com **ISON** ou durante o mês seguinte após sua interrupção, o seu médico deverá ser imediatamente informado.

ISON pode passar para o leite materno, e, por esse motivo, se você estiver amamentando informe seu médico e não tome este medicamento.

Distúrbios do fígado e vesícula biliar
A função do fígado ou enzimas deve ser examinada antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação médica. Quando os níveis das enzimas se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Metabolismo lipídico
Os lípides no sangue (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Os lípides no sangue geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides no sangue podem responder a medidas dietéticas. Recomenda-se o controle de elevações

clinicamente significativas de triglicérides no sangue, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (ver item "Quais os males que este medicamento pode causar?"). Portanto, **ISON** deve ser descontinuado caso ocorra aumento dos triglicérides no sangue incontrolável ou sintomas sugestivos de pancreatite.

Distúrbios psiquiátricos
Depressão, sintomas psicóticos (problemas de percepção, julgamento, raciocínio e de comportamento), raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados nos pacientes tratados com **ISON**. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, cuidados especiais precisam ser tomados, se você tiver histórico de depressão, e deve ser supervisionado quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhado para tratamento apropriado, se necessário. A interrupção de **ISON** pode não resultar em alívio dos sintomas, e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Distúrbios do musculoesquelético e tecido conectivo
Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises (parte dos ossos longos relacionada ao crescimento), hiperostose (aumento de volume no osso) e calcificações de tendões e ligamentos têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne. Dessa forma, uma avaliação cuidadosa do risco / benefício deve ser realizada para cada paciente. Dores musculares e nas articulações podem ocorrer e podem estar associadas com redução da tolerância ao exercício intenso. Aumentos isolados de creatinofosfoquinase (CPK) sérica têm sido relatados em pacientes tratados com **ISON**, particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Distúrbios do sangue
Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas [incluindo neutropenia grave (diminuição do número de neutrófilos no sangue) e raros relatos de agranulocitose (redução de glóbulos brancos)]. **ISON** deverá ser interrompido se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Pioras agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de 7-10 dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose. Evite exposições à luz solar e aos raios ultravioletas. Quando necessário, utilize fatores de proteção elevados com FPS superior a 15. Você deve evitar o uso associado de agentes descamativos ou esfoliantes na pele, por causa do risco de irritação da pele. Dermabrasão agressiva e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados, quando em uso de isotretinoína e até cinco ou seis meses após o tratamento, por causa do risco de cicatrização alterada (cicatriz espessada) em áreas atípicas e de, mais raramente, alterações da cor da sua pele nas áreas tratadas. Evite fazer depilação mecânica (com cera) durante e pelo menos por um período de seis meses após o tratamento, por causa da possibilidade de esfolar a pele, com formação de cicatriz ou dermatite. Utilize emolientes / hidratantes labiais no início e durante o tratamento, para evitar o ressecamento labial. Reações graves na pele (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) associadas ao uso de **ISON** têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Você deve ser cuidadosamente monitorado para reações graves na pele, e **ISON** deve ser descontinuado se necessário.

Distúrbios visuais
Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite (inflamação na borda da pálpebra), conjuntivite, opacidades nas córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente são resolvidos 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. Se você tiver dificuldades visuais, procure seu médico para avaliação oftalmológica, e ele poderá considerar a suspensão de **ISON**. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e, por isso, você precise usar óculos durante o tratamento.

Hipertensão intracraniana benigna

Casos raros de hipertensão intracraniana benigna ("pseudotumor cerebral") têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclinas (ver item "Interações medicamentosas). Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem dor de cabeça, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e edema de papila. Se você apresentar sinais e sintomas da hipertensão intracraniana benigna, procure seu médico, pois o uso de **ISON** deve ser interrompido imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

Distúrbio gastrintestinal
A isotretinoína tem sido associada com doença inflamatória intestinal (incluindo inflamação intestinal regional e doença de Crohn) em pacientes sem história prévia de desordens intestinais. Se você apresentar diarreia grave (hemorrágica), procure seu médico, pois o uso de **ISON** deve ser descontinuado imediatamente.

Reações alérgicas
Reações anafiláticas (alergia sistêmica) têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinóides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite (inflamação dos vasos) alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e envolvimento de outros órgãos que não a pele, têm sido relatados. Em casos de reações alérgicas graves, procure seu médico, pois será necessária a interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

Precauções para grupos de pacientes especiais
Se você apresenta diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico e está sob tratamento com **ISON**, pode ser necessário realizar exames dos valores lipídicos e glicemia mais frequentemente. Se você é portador ou tem 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 **ISON**.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Fertilidade
A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que tomam a isotretinoína.
Teste de gravidez
Mulheres com potencial reprodutivo devem realizar teste de gravidez antes do tratamento, durante o tratamento e cinco semanas após o término do tratamento com **ISON** (ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?") Mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e. método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador. Contracepção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento com **ISON,** durante o tratamento e 1 mês após a descontinuação do tratamento, mesmo em pacientes com amenorreia (ausência de menstruação) (ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Pacientes pediátricos
O uso de isotretinoína em pacientes com idade inferior a 12 anos não foi estudado.

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 do sexo masculino
Os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários de isotretinoína não são suficientes 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.

Precauções adicionais

Nunca repasse o medicamento a outras pessoas e devolva as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento. A doação de sangue deve ser evitada durante e até um mês após o término do tratamento com **ISON**. Preparacões de microdoses de progesterona como método contraceptivo podem ser inadequadas durante o tratamento com **ISON.**
ISON não deve ser utilizado por outras vias que não a recomendada nesta bula.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
Por causa da possibilidade de diminuição da visão noturna, você deve tomar cuidado ao dirigir veículo ou operar máquinas. Até o momento, não há informações de que isotretinoína possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas
Você deve evitar o uso conjunto de isotretinoína e vitamina A, pois os sintomas do aumento excessivo de vitamina A podem ser intensificados. Como o uso de tetraciclinas e derivados com isotretinoína pode causar elevação na pressão intracraniana (com sintomas como cefaleia, náuseas, vômitos e distúrbios visuais), sua combinação é contraindicada. O tratamento conjunto de isotretinoína com carbamazepina ou fenitoína pode resultar em redução na concentração plasmática de carbamazepina ou fenitoína, sendo recomendado o controle dos níveis séricos desses fármacos durante o tratamento com isotretinoína.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC); proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (ver item cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: ver item embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: cápsula de cor rosa, contendo líquido viscoso, amarelo alaranjado e opaco e formato oval.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com prazo de validade vencido
Nunca repasse o medicamento a outras pessoas e devolva as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento. O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
As cápsulas de **ISON** devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.
Este medicamento não deve ser aberto, cortado ou mastigado.

ISON somente deve ser prescrito por médicos que tenham experiência no uso de retinóides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. A resposta terapêutica a isotretinoína e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento. O tratamento com **ISON** deve ser iniciado com 0,5 mg/kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg. A dose acumulada (soma de todas as cápsulas ingeridas ao longo do tratamento) de 120 – 150 mg/kg por tratamento tem sido documentada para aumentar as taxas de melhora da acne e prevenir o reaparecimento da acne. A duração do tratamento varia em função da dose diária. Diminuição completa dos sintomas ou resolução da acne ocorre geralmente entre 16 – 24 semanas de tratamento.

Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, consequentemente, durante um período maior de tratamento. Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com **ISON** deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose acumulada. Como ainda pode ser observada melhora da acne até oito semanas após o término do tratamento, o novo tratamento não deve ser reiniciado antes desse período. Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento com isotretinoína deve ser iniciado com dose menor e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
No caso de omissão ou esquecimento de dose por um dia, deve-se ingerir a dose prescrita normalmente no dia seguinte, não devendo ser dobrada a dose.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
ISON só deve ser usado quando receitado por um médico. Além disso, seu uso pode ocasionar efeitos colaterais que exigem acompanhamento médico constante. **ISON** não deve ser repassado a ninguém. Alguns efeitos adversos de isotretinoína são dose-dependentes. Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento, e alguns podem persistir após a suspensão da medicação. Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos de investigação e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com isotretinoína é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e mucosas, por exemplo, dos lábios, da passagem nasal e dos olhos).

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia), elevação da taxa de sedimentação, blefarite (inflamação na borda da pálpebra), conjuntivite, irritação ocular, ressecamento ocular, elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas, fragilidade cutânea, prurido (coceira na pele), ressecamento da pele e dos lábios, mialgia (dores musculares), dores articulares, lombalgia (dor na região lombar), aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), dor de cabeça, ressecamento da mucosa nasal, hematúria (presença de sangue na urina), proteinúria.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): depressão, reações alérgicas da pele, hipersensibilidade sistêmica, alopecia reversível (queda temporária de cabelos e pelos).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções bacterianas locais ou sistêmicas por microrganismos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*), linfadenopatia (crescimento de um ou mais gânglios, especialmente dos situados no pescoço, axilas e virilha), diabetes mellitus, células brancas na urina, hiperuricemia (aumento dos valores do ácido úrico no sangue), aumento da pressão intracraniana, alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia (temporária e completa da sensibilidade e do movimento), parestesia, desmaio, distúrbios visuais, catarata lenticular, visão turva, distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), intolerância a lentes de contato, opacidade da córnea, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), ceratite, fotofobia, papiledema como sinal de hipertensão intracraniana benigna, redução da audição em algumas frequências e zumbido, broncoespasmo (particularmente em pacientes com uma história prévia de asma), colite (inflamação do cólon), ileíte (inflamação do íleo) e hemorragia gastrointestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com isotretinoína especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides

apresentam risco de desenvolver pancreatite (pancreatite fatal raramente relatada). Hepatite, palpitação, taquicardia, exantema (manifestações na pele característica de uma doença infecciosa e contagiosa com presença de febre), acne fulminante, piora da acne (ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas), dermatite facial, distrofia ungueal (modificação na forma e função da unha), hirsutismo (desenvolvimento exagerado de pelos), granuloma piogênico (com formação de pus), paroníquia (infecção da pele que fica ao redor das unhas da mão ou do pé), sudorese (aumento de suor), hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, aumento na formação de tecidos de granulação. Hiperosteose (hipertrofia do tecido ósseo), artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, fechamento epifisário (parte dos ossos longos relacionada ao crescimento) prematuro, tendinite, glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos dos rins), vasculite (inflamação da parede dos vasos) (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, inchaço e cansaço.

Reações sem frequência estabelecida: diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócritos), respostas alérgicas, infecções (incluindo herpes simples disseminado), irregularidades menstruais, alterações urogenitais não específicas, doença vascular trombótica, perda de peso e diminuição da espessura de cabelos.

Reações sem frequência estabelecida: surdez.
Pós comercialização: Casos de surdez foram relatados com o uso de isotretinoína. Interrompa o uso de isotretinoína e procure seu médico se sua audição piorar ou se você apresentar tinido. Sua perda auditiva pode ser permanente.

Pós-comercialização:
Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (ver item "Advertências e precauções") e infarto cerebral foram relatados com o uso de isotretinoína. Casos sérios de rabdomiólise foram relatados, frequentemente levando à hospitalização e alguns casos com evolução fatal, particularmente naqueles que realizam atividade física intensa.
Além disso, observou-se alterações ligadas ao sistema reprodutivo como disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu Serviço de Atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

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.

Registro MS – 1.0497.1446

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095

CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP n° 49136

Fabricado por:
GERMED FARMACÊUTICA LTDA.
Hortolândia – SP - Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/10/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas 8. Quais os males este medicamento pode me causar?	VP VPS	Cápsula mole 10 mg
11/03/2022	1023110/22-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Cápsula mole 10 mg
14/07/2021	2740481/21-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Cápsula mole 10 mg

22/10/2020	3667398/20-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/06/2020	1950107/20-2	10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	08/09/2020	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Cápsula mole 10 mg

ISON®

(isotretinoína)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Cápsula mole

20 mg

ISON®

isotretinoína

Cápsula mole

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

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

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Cápsula mole de 20 mg: embalagem contendo 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de ISON 20 mg contém:
isotretinoína ..... 20 mg

Excipientes: óleo de soja, acetato de racealfatocoferol, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma hidrogenado, cera amarela de abelha, sorbitol, gelatina farmacêutica, glicerol, dióxido de titânio, corante alumínio laca azul 2, corante vermelho ponceau e água purificada.

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. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
ISON é indicado para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata ou acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a tratamentos anteriores (antibióticos sistêmicos e medicamentos de uso tópico).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
ISON contém em sua fórmula uma substância derivada da vitamina A – a isotretinoína. A melhora clínica da acne grave está associada à diminuição da atividade e à redução do tamanho das glândulas produtoras de sebo. O tempo médio de início de ação farmacológica com resultado clínico é variável, mas estimado entre 8 e 16 semanas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Gravidez e amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Atenção – risco para mulheres grávidas. Causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto.

Este medicamento é contraindicado a pacientes no período de lactação.

ISON é contraindicado a pacientes com alergia conhecida à isotretinoína ou a qualquer substância contida na cápsula.

ISON contém óleos de soja, portanto, está contraindicado a pacientes alérgicos à soja.
Também está contraindicado a pacientes com aumento excessivo de vitamina A no organismo antes do início do tratamento, a pacientes que usam tetraciclinas e derivados e a pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ISON é **teratogênico**, isto é, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto (envolvendo em particular o sistema nervoso central, o coração e os grandes vasos sanguíneos), quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou mesmo até um mês após a interrupção do tratamento, independentemente da quantidade de medicação ou tempo de tratamento. Por esse motivo, **ISON** não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que possam engravidar. Há também risco elevado de aborto espontâneo.
ISON é contraindicado a mulheres com potencial de engravidar, a menos que elas satisfaçam **todas** as condições a seguir:

- ter acne grave resistente às terapêuticas convencionais;
- ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e até 1 mês após o término do tratamento com **ISON**;
- ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- confirmar que compreendeu as precauções;
- ser capaz de usar medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início do tratamento com **ISON**, durante o tratamento e até 1 mês após a descontinuação do tratamento;
- ter teste de gravidez negativo, supervisionado pelo médico, no mínimo 11 dias antes de iniciar o tratamento. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- iniciar a terapêutica com **ISON** somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- no caso de repetição do tratamento, você deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e de modo contínuo 1 mês antes, durante e até 1 mês após o tratamento com **ISON**, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de se submeter a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais, por causa do histórico de infertilidade (exceto no caso de retirada do útero), ou que dizem não apresentar atividade sexual devem usar medidas contraceptivas eficazes enquanto receberem isotretinoína, seguindo as instruções citadas anteriormente. Caso ocorra gravidez durante o tratamento com **ISON** ou durante o mês seguinte após sua interrupção, o seu médico deverá ser imediatamente informado.
ISON pode passar para o leite materno, e, por esse motivo, se você estiver amamentando informe seu médico e não tome este medicamento.

Distúrbios do fígado e vesícula biliar
A função do fígado ou enzimas deve ser examinada antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação médica. Quando os níveis das enzimas se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Metabolismo lipídico
Os lípides no sangue (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Os lípides no sangue geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides no sangue podem responder a medidas dietéticas. Recomenda-se o controle de elevações clinicamente significativas de triglicérides no sangue, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (ver item "Quais males que este medicamento pode me causar?). Portanto, **ISON** deve ser descontinuado caso ocorra aumento dos triglicérides no sangue incontrolável ou sintomas sugestivos de pancreatite.

Distúrbios psiquiátricos
Depressão, sintomas psicóticos (problemas de percepção, julgamento, raciocínio e de comportamento), raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados nos pacientes tratados com **ISON**. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, cuidados especiais precisam ser tomados, se você tiver histórico de depressão, e deve ser supervisionado quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhado para tratamento apropriado, se necessário. A interrupção de **ISON** pode não resultar em alívio dos sintomas, e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Distúrbios do musculoesquelético e tecido conectivo
Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises (parte dos ossos longos relacionada ao crescimento), hiperostose (aumento de volume no osso) e calcificações de tendões e ligamentos têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne. Dessa forma, uma avaliação cuidadosa do risco / benefício deve ser realizada para cada paciente. Dores musculares e nas articulações podem ocorrer e podem estar associadas com redução da tolerância ao exercício intenso. Aumentos isolados de creatinofosfoquinase (CPK) sérica têm sido relatados em pacientes tratados com **ISON**, particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Distúrbios do sangue
Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas [incluindo neutropenia grave (diminuição do número de neutrófilos no sangue) e raros relatos de agranulocitose (redução de glóbulos brancos)]. **ISON** deverá ser interrompido se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Pioras agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de 7 - 10 dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose. Evite exposições à luz solar e aos raios ultravioleta. Quando necessário, utilize fatores de proteção elevados com FPS superior a 15. Você deve evitar o uso associado de agentes descamativos ou esfoliantes na pele, por causa do risco de irritação da pele. Dermabrasão agressiva e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados, quando em uso de isotretinoína e até cinco ou seis meses após o tratamento, por causa do risco de cicatrização alterada (cicatriz espessada) em áreas atípicas e de, mais raramente, alterações da cor da sua pele nas áreas tratadas. Evite fazer depilação mecânica (com cera) durante e pelo menos por um período de seis meses após o tratamento, por causa da possibilidade de esfolar a pele, com formação de cicatriz ou dermatite. Utilize emolientes / hidratantes labiais no início e durante o tratamento, para evitar o ressecamento labial. Reações graves na pele (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) associadas ao uso de **ISON** têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Você deve ser cuidadosamente monitorado para reações graves na pele, e **ISON** deve ser descontinuado se necessário.

Distúrbios visuais
Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite (inflamação na borda da pálpebra), conjuntivite, opacidades nas córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente são resolvidos 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. Se você tiver dificuldades visuais, procure seu médico para avaliação oftalmológica, e ele poderá considerar a suspensão de **ISON**. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e, por isso, você precise usar óculos durante o tratamento.

Hipertensão intracraniana benigna
Casos raros de hipertensão intracraniana benigna (“pseudotumor cerebral”) têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclinas (ver item “Interações medicamentosas). Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem dor de cabeça, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e edema de papila. Se você apresentar sinais e sintomas da hipertensão intracraniana benigna, procure seu médico,

pois o uso de **ISON** deve ser interrompido imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

Distúrbio gastrintestinal
ISON tem sido associado com doença inflamatória intestinal (incluindo inflamação intestinal regional e doença de Crohn) em pacientes sem história prévia de desordens intestinais. Se você apresentar diarreia grave (hemorrágica), procure seu médico, pois o uso de **ISON** deve ser descontinuado imediatamente.

Reações alérgicas
Reações anafiláticas (alergia sistêmica) têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinoides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite (inflamação dos vasos) alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e envolvimento de outros órgãos que não a pele, têm sido relatados. Em casos de reações alérgicas graves, procure seu médico, pois será necessária a interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

Precauções para grupos de pacientes especiais
Se você apresenta diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico e está sob tratamento com **ISON**, pode ser necessário realizar exames dos valores lipídicos e glicemia mais frequentemente. Se você é portador ou tem 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 **ISON**.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Fertilidade
A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que tomam a isotretinoína.
Teste de gravidez
Mulheres com potencial reprodutivo devem realizar teste de gravidez antes do tratamento, durante o tratamento e cinco semanas após o término do tratamento com **ISON** (ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e.método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador. Contracepção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento com **ISON**, durante o tratamento e 1 mês após a descontinuação do tratamento, mesmo em pacientes com amenorreia (ausência de menstruação) (ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Pacientes pediátricos
O uso de **ISON** em pacientes com idade inferior a 12 anos não foi estudado.

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 do sexo masculino
Os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários de **ISON** não são suficientes 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.

Precauções adicionais
Nunca repasse o medicamento a outras pessoas e devolva as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento. A doação de sangue deve ser evitada durante e até um mês após o término do tratamento com **ISON**. Preparações de microdoses de progesterona como método contraceptivo podem ser inadequadas durante o tratamento com **ISON**.

ISON não deve ser utilizado por outras vias que não a recomendada nesta bula.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Por causa da possibilidade de diminuição da visão noturna, você deve tomar cuidado ao dirigir veículo ou operar máquinas. Até o momento, não há informações de que isotretinoína possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas
Você deve evitar o uso conjunto de **ISON** e vitamina A, pois os sintomas do aumento excessivo de vitamina A podem ser intensificados. Como o uso de tetraciclinas e derivados com **ISON** pode causar elevação na pressão intracraniana (com sintomas como cefaleia, náuseas, vômitos e distúrbios visuais), sua combinação é contraindicada. O tratamento conjunto de **ISON** com carbamazepina ou fenitoína pode resultar em redução na concentração plasmática de carbamazepina ou fenitoína, sendo recomendado o controle dos níveis séricos desses fármacos durante o tratamento com isotretinoína.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC); proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: cápsula apresenta cor castanha/violeta, contendo líquido viscoso, amarelo alaranjado e opaco e formato oval.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com prazo de validade vencido
Nunca repasse o medicamento a outras pessoas e devolva as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento. O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
As cápsulas de **ISON** devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.

Este medicamento não deve ser aberto, cortado ou mastigado.

ISON 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. A resposta terapêutica a **ISON** e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento. O tratamento com **ISON** deve ser iniciado com 0,5 mg/kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg. A dose acumulada (soma de todas as cápsulas ingeridas ao longo do tratamento) de 120 – 150 mg/kg por tratamento tem sido documentada para aumentar as taxas de melhora da acne e prevenir o reaparecimento da acne. A duração do tratamento varia em função da dose diária. Diminuição completa dos sintomas ou resolução da acne ocorre geralmente entre 16 – 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, consequentemente, durante um período maior de tratamento. Na maioria dos pacientes, a resolução

completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com **ISON** deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose acumulada. Como ainda pode ser observada melhora da acne até oito semanas após o término do tratamento, o novo tratamento não deve ser reiniciado antes desse período. Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento com **ISON** deve ser iniciado com dose menor e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
No caso de omissão ou esquecimento de dose por um dia, deve-se ingerir a dose prescrita normalmente no dia seguinte, não devendo ser dobrada a dose.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
ISON só deve ser usado quando receitado por um médico. Além disso, seu uso pode ocasionar efeitos colaterais que exigem acompanhamento médico constante. **ISON** não deve ser repassado a ninguém. Alguns efeitos adversos de **ISON** são dose-dependentes. Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis, com a alteração da dose ou interrupção do tratamento, e alguns podem persistir após a suspensão da medicação. Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos de investigação e de pós comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com **ISON** é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e mucosas, por exemplo, dos lábios, da passagem nasal e dos olhos).

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia), elevação da taxa de sedimentação, blefarite (inflamação na borda da pálpebra), conjuntivite, irritação ocular, ressecamento ocular, elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas, fragilidade cutânea, prurido (coceira na pele), ressecamento da pele e dos lábios, mialgia (dores musculares), dores articulares, lombalgia (dor na região lombar), aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), dor de cabeça, ressecamento da mucosa nasal, hematúria (presença de sangue na urina), proteinúria.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): depressão, reações alérgicas da pele, hipersensibilidade sistêmica, alopecia reversível (queda temporária de cabelos e pelos).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções bacterianas locais ou sistêmicas por microrganismos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*), linfadenopatia (crescimento de um ou mais gânglios, especialmente dos situados no pescoço, axilas e virilha), diabetes mellitus, células brancas na urina, hiperuricemia (aumento dos valores do ácido úrico no sangue), aumento da pressão intracraniana, alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia (temporária e completa da sensibilidade e do movimento), parestesia, desmaio, distúrbios visuais, catarata lenticular, visão turva, distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), intolerância a lentes de contato, opacidade da córnea, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), ceratite, fotofobia, papiledema como sinal de hipertensão intracraniana benigna, redução da audição em algumas frequências e zumbido, broncoespasmo (particularmente em pacientes com uma história prévia de asma), colite (inflamação do cólon), ileíte (inflamação do íleo) e hemorragia gastrointestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com **ISON**, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides, apresentam

risco de desenvolver pancreatite (pancreatite fatal raramente relatada). Hepatite, palpitação, taquicardia, exantema (manifestações na pele características de uma doença infecciosa e contagiosa com presença de febre), acne fulminante, piora da acne (ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas), dermatite facial, distrofia ungueal (modificação na forma e função da unha), hirsutismo (desenvolvimento exagerado de pelos), granuloma piogênico (com formação de pus), paroníquia (infecção da pele que fica ao redor das unhas da mão ou do pé), sudorese (aumento de suor), hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, aumento na formação de tecidos de granulação. Hiperosteose (hipertrofia do tecido ósseo), artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, fechamento epifisário (parte dos ossos longos relacionada ao crescimento) prematuro, tendinite, glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos dos rins), vasculite (inflamação da parede dos vasos) (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, inchaço e cansaço.

Reações sem frequência estabelecida: diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócritos), respostas alérgicas, infecções (incluindo herpes simples disseminado), irregularidades menstruais, alterações urogenitais não específicas, doença vascular trombótica, perda de peso, diminuição da espessura de cabelos e surdez.
Além disso, observou-se alterações ligadas ao sistema reprodutivo como disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.
Pós-comercialização:
Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (ver item Advertências e precauções) e infarto cerebral foram relatados com o uso de **ISON**. Casos sérios de rabdomiólise foram relatados, frequentemente levando à hospitalização e alguns casos com evolução fatal, particularmente naqueles que realizam atividade física intensa.
Casos de surdez foram relatados com o uso de isotretinoína. Em caso de piora da audição, ou de ocorrência de tinido, o uso de isotretinoína deve ser interrompido, e a avaliação médica, indicada.
Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu Serviço de Atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Sinais de hipervitaminose A (secura nos lábios, rachaduras na pele, dor de cabeça e perturbações visuais) podem aparecer em casos de superdose. Interrompa o uso da medicação e informe imediatamente ao seu médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

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.

Registro MS – 1.0497.1446

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP n° 49136

Fabricado por:
GERMED FARMACÊUTICA LTDA.
Hortolândia – SP - Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/10/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas 8. Quais os males este medicamento pode me causar?	VP VPS	Cápsula mole 20 mg
11/03/2022	1023110/22-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Cápsula mole 20 mg
14/07/2021	2740481/21-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Cápsula mole 20 mg

22/10/2020	3667398/20-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/06/2020	1950107/20-2	10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	08/09/2020	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Cápsula mole 20 mg