

ACITRETINA

Glenmark Farmacêutica Ltda

Cápsulas duras
10 mg e 25 mg

Institucional

acitretina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**APRESENTAÇÃO**

Acitretina é apresentado na forma de cápsulas duras, contendo 10 mg de acitretina, embaladas em cartuchos com 100 cápsulas duras.

Acitretina é apresentado na forma de cápsulas duras, contendo 25 mg de acitretina, embaladas em cartuchos com 100 cápsulas duras.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura de acitretina 10 mg contém:

acitretina	10 mg
excipientes* q.s.p	1 cápsula dura
*maltodextrina, celulose microcristalina, ascorbato de sódio, edetato dissódico, poloxâmer 407.	

Cada cápsula dura de acitretina 25 mg contém:

acitretina	25 mg
excipientes* q.s.p	1 cápsula dura
*maltodextrina, celulose microcristalina, ascorbato de sódio, edetato dissódico, poloxâmer 407.	

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Acitretina é indicada nas formas graves de psoríase incluindo: psoríase eritrodérmica, psoríase pustular localizada ou generalizada.

Distúrbios graves de ceratinização como: ictiose congênita, pitiríase rubra pilar, doença de Darier, outros distúrbios de ceratinização resistentes a outras terapias.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos realizados por Ott, 38 de 79 pacientes haviam sido tratados previamente com etretinato. Em todos os pacientes, os efeitos terapêuticos com acitretina, quando comparados aos do etretinato, foram avaliados como melhores em 10 casos, equivalentes em 19 e com resultado inferior em 10 casos.¹

Estudos evidenciaram que a acitretina foi eficaz em uma grande variedade de dermatoses além da psoríase: ictioses, queratose folicular, queratoderma palmoplantar, líquen plano e erupções liquenóides, dermatoses pustulares, eczema e prurido, desordens malignas e pré-malignas, entre outras.¹

Acitretina é efetiva para o tratamento da psoríase usada isoladamente e em combinação com outros tratamentos. Quando usada em monoterapia, é o agente mais eficaz para as formas graves da doença (psoríase pustular e eritrodérmica).² A análise de resultados por subtipo de psoríase confirma a eficácia singular de acitretina para os tipos pustular e eritrodérmico, com remissão ou acentuada melhora em 100% dos pacientes com psoríase pustular e 83,3% dos pacientes com psoríase eritrodérmica.³

Em estudo clínico avaliando 14 pacientes com psoríase vulgar e uso diário de 30-50 mg/dia de acitretina, após 12 semanas ocorreu remissão completa em 6 de 14 pacientes e melhora significativa em outros 7. A redução média do PASI (índice de severidade e gravidade da psoríase) foi superior a 90%.³

Em estudo aberto realizado por Murray e colaboradores, foram avaliados 63 pacientes com dose média diária de 41mg/dia. Após 12 semanas, houve redução do PASI em 57%; ao final de 12 meses, a redução foi de 76%.³

Referências bibliográficas

1. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin: overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988; 176:182-190.
2. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:S22-4.
3. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:S13-17.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A acitretina é um análogo aromático sintético do ácido retinóico. Nas pesquisas pré-clínicas sobre a segurança da acitretina, não foram observados efeitos mutagênicos ou carcinogênicos, nem qualquer evidência de toxicidade hepática direta. Demonstrou-se que acitretina é altamente teratogênica em animais. Ensaios clínicos confirmaram que, na psoríase e nas disceratoses, acitretina proporciona a normalização da proliferação e diferenciação celulares, assim como da ceratinização da pele, enquanto os efeitos colaterais são, em geral, toleráveis. O efeito da acitretina é sintomático; o mecanismo de ação é ainda desconhecido.

Farmacocinética

Absorção

A concentração plasmática máxima da acitretina é atingida em uma a quatro horas após a ingestão da droga. A biodisponibilidade da acitretina via oral é melhor quando administrada junto com alimentos. A biodisponibilidade após dose única é de aproximadamente 60%, porém pode variar consideravelmente entre os pacientes (36-95%).

Distribuição

A acitretina é altamente lipofílica e penetra rapidamente nos tecidos. A acitretina é altamente ligada às proteínas plasmáticas (99%). Estudos em animais revelaram que a acitretina atravessa a barreira placentária em quantidades suficientes para produzir deformidades congênitas. Devido à sua natureza lipofílica, há uma alta probabilidade de que a acitretina seja excretada no leite humano em quantidades consideráveis.

Metabolismo

A acitretina é metabolizada por isomerização para o isômero 13-cis (cis-acitretina), por glicuronidação e por ruptura da cadeia lateral.

Eliminação

Estudos de doses múltiplas realizados em pacientes entre 21-70 anos mostraram meia-vida de eliminação de aproximadamente 50 horas para a acitretina e 60 horas para seu principal metabólito no plasma, a cis-acitretina, que também é teratogênica. Considerando a maior meia-vida observada nestes pacientes para acitretina (96 horas) e cis-acitretina (123 horas) e a cinética linear, é possível prever que mais de 99% da droga será eliminada dentro de 36 dias após o término de terapêutica prolongada. Além disso, as concentrações plasmáticas da acitretina e da cis-acitretina caíram abaixo do limite de sensibilidade do teste (< 6 ng/mL) durante os 36 dias após o término do tratamento. A acitretina é excretada inteiramente sob a forma de seus metabólitos, em quantidades praticamente equivalentes por via hepática e renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Acitretina é contraindicada em caso de insuficiência hepática e/ou renal grave e em pacientes com lipidemia excessivamente elevada.

Como tanto a acitretina quanto as tetraciclinas podem aumentar a pressão intracraniana, a administração concomitante é contraindicada (vide item “Interações Medicamentosas”).

Tem sido relatado o aumento do risco de hepatite resultante do uso combinado de metotrexato e etretinato (vide item “Interações Medicamentosas”). Consequentemente, a combinação de metotrexato e acitretina é contraindicada.

A administração concomitante de acitretina e vitamina A ou outros retinóides é contraindicada devido ao risco de hipervitaminose A (vide item “Interações Medicamentosas”).

Acitretina é contraindicada em casos de hipersensibilidade ao medicamento ou a outros retinóides.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: X.

Acitretina é altamente teratogênica e é proibida a sua utilização por grávidas. Seu uso é, portanto, contraindicado não só em mulheres grávidas, mas também em mulheres com potencial de engravidar durante e até três anos após o tratamento. O risco de dar à luz uma criança com má formação é excepcionalmente alto se a acitretina for tomada antes ou durante a gravidez, não importa por quanto tempo ou em qual dosagem. Portanto, é necessário empregar contraceptivos eficazes 30 dias antes, durante, e até três anos após o término do tratamento.

A doação de sangue é absolutamente contraindicada durante até três anos após o término do tratamento com acitretina.

O uso concomitante de álcool durante e até dois meses após o tratamento com acitretina potencializa a formação de etretinato, agente altamente teratogênico.

Existe um risco extremamente elevado de nascimento de uma criança com má formação se a acitretina for utilizada antes ou durante a gravidez, independentemente da dose e período de administração. A exposição fetal à acitretina geralmente implica em risco de má formação congênita.

Acitretina é contraindicada a mulheres com potencial de engravidar a menos que a paciente do sexo feminino satisfaça todas as seguintes condições:

- apresente grave distúrbio de ceratinização resistente às terapêuticas convencionais;
- seja confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- seja capaz de adotar as medidas estabelecidas para evitar a gravidez de forma confiável e sem falhas.
- é absolutamente essencial que toda mulher com potencial para engravidar e que necessite de tratamento com acitretina adote uma contracepção eficaz (preferencialmente dois métodos complementares) sem interrupção nos 30 dias antecedentes, durante, e até três anos após o término do tratamento. A paciente deve ser orientada a entrar em contato com um médico imediatamente se houver suspeita de gravidez;
- o tratamento não deve começar antes do segundo ou terceiro dia do período menstrual seguinte;
- no início do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez (com sensibilidade mínima de 25 mIU/mL) garantindo um resultado negativo até 3 dias antes da administração da primeira dose. Durante o tratamento, recomenda-se a repetição mensal do teste de gravidez. Um teste negativo de não mais que 3 dias de antecedência é obrigatório antes que a prescrição seja feita nestas consultas. Após o término do tratamento, testes de gravidez devem ser feitos em intervalos de 1 a 3 meses por um período de 3 anos após a última dose;

Antes de se iniciar o tratamento, a paciente precisa ser informada por seu médico, verbalmente e por escrito, sobre as precauções a serem adotadas, o risco de ocorrer má formação fetal grave e as possíveis consequências caso ocorra gravidez durante o tratamento com acitretina, ou nos três anos após a interrupção do tratamento.

As mesmas medidas contraceptivas eficazes e sem interrupção devem ser tomadas todas as vezes que o tratamento for repetido, independentemente do intervalo entre os tratamentos, e devem ser mantidas durante os 3 anos seguintes.

Se a paciente engravidar durante o tratamento com acitretina ou até 3 anos após o seu término, apesar de todas as precauções, há um grande risco de má formação fetal grave (defeitos de crânio ou face; má formações cardíacas, vasculares e neurológicas; defeitos esqueléticos e do timo) e a incidência de abortos espontâneos é maior. Este risco aumenta especialmente durante e após dois meses do tratamento com acitretina. Durante até 3 anos após a descontinuação de acitretina, o risco é mais baixo (particularmente em mulheres que não tenham consumido álcool), mas não completamente excluído (pela possível formação de etretinato).

Lactação

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Acitretina somente deve ser prescrita por médicos com experiência no uso sistêmico de retinóides e que entendam o risco de teratogenicidade associado à terapia com acitretina. Todas as informações sobre o risco de teratogenicidade e a utilização de métodos contraceptivos devem ser fornecidas pelo médico a todos os pacientes, sejam do sexo feminino ou masculino. Devido ao risco de más formações fetais, o medicamento não deve ser dado a pessoas para as quais ele não foi prescrito.

As mulheres em idade fértil não devem, portanto, consumir álcool (em bebidas, alimentos ou medicamentos) durante o tratamento com acitretina e por 2 meses após o término da terapia com acitretina.

Prevenção à gravidez

Este medicamento é teratogênico.

A acitretina é contra-indicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que todas as seguintes condições abaixo sejam atendidas:

- A paciente tem formas graves de psoríase (psoríase eritrodérmica, psoríase pustulosa local ou generalizada) ou distúrbios graves de queratinização (ictiose congênita, pitiríase rubra pilar, doença de Darier, outros distúrbios de queratinização que podem ser resistentes a outras terapias) (consulte a seção “Indicações”);
- O potencial de gravidez deve ser avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- A paciente entende o risco teratogênico;
- A paciente entende a necessidade de acompanhamento rigoroso mensalmente;
- A paciente entende e aceita a necessidade de contracepção eficaz, sem interrupção, 1 mês antes do início do tratamento, durante toda a duração do tratamento e por 3 anos após o término do tratamento. Pelo menos um método de contracepção altamente eficaz (contracepção reversível de longa duração) ou duas formas de contracepção complementares devem ser usadas;
- As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso ao escolher o método contraceptivo, envolvendo o paciente na discussão, para garantir seu envolvimento e conformidade com as medidas escolhidas;
- Mesmo se a paciente tiver amenorreia, ela deve seguir todos as recomendações sobre contracepção eficaz;
- A paciente foi informada e entende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de se consultar rapidamente caso exista um risco de gravidez ou caso ela possa estar grávida;
- A paciente entende a necessidade e aceita se submeter a testes regulares de gravidez antes, idealmente mensalmente durante o tratamento e periodicamente com intervalos de 1 a 3 meses por um período de 3 anos após a interrupção do tratamento (consulte a seção “Fertilidade, gravidez e aleitamento”)
- A paciente reconheceu que compreendeu os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de acitretina.

Essas condições também dizem respeito a mulheres que atualmente não são sexualmente ativas, a menos que o médico considere que existem razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

O prescritor deve garantir que:

- A paciente cumpre as condições de prevenção à gravidez listadas acima, incluindo a confirmação de que possui um nível adequado de entendimento;
- A paciente reconheceu as condições mencionadas acima;
- A paciente entende que deve usar de maneira consistente e correta um método contraceptivo altamente eficaz (isto é, uma forma reversível de longa duração) ou duas formas contraceptivas complementares por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e continua a usar contracepção eficazmente durante todo o período de tratamento e por pelo menos 3 anos após a interrupção do tratamento.
- Resultados negativos do teste de gravidez foram obtidos antes, durante e periodicamente com intervalos de 1 a 3 meses por um período de 3 anos após a interrupção do tratamento. As datas e os resultados dos testes de gravidez devem ser documentados.

Se ocorrer uma gravidez em uma mulher tratada com acitretina, o tratamento deve ser interrompido e a paciente deve ser encaminhada a um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

Se a gravidez ocorrer após a interrupção do tratamento, existe o risco de má formação severa e grave do feto. Esse risco persiste até que o produto seja completamente eliminado, ou seja, três anos após o final do tratamento.

Contracepção

As pacientes do sexo feminino devem receber informações abrangentes sobre a prevenção da gravidez e devem ser encaminhadas para aconselhamento contraceptivo, se não estiverem usando contracepção eficaz. Se o médico prescritor não estiver em condições de fornecer essas informações, a paciente deve ser encaminhada ao profissional de saúde oportuno.

Como requisito mínimo, pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem usar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (isto é, uma forma reversível de longa duração) ou duas formas complementares de contracepção. A contracepção deve ser usada por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento, durante todo o tratamento e continuar por pelo menos 3 anos após a interrupção do tratamento com acitretina, mesmo em pacientes com amenorréia.

As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, ao escolher o método contraceptivo que envolve o paciente na discussão, para garantir seu envolvimento e conformidade com as medidas escolhidas.

Teste de gravidez

De acordo com a prática local, recomenda-se a realização de testes de gravidez supervisionados clinicamente com uma sensibilidade mínima de 25 mUI / mL, de acordo com a descrição abaixo:

Antes de iniciar a terapia

Pelo menos um mês depois que a paciente começou a usar contraceptivos, e logo (preferencialmente alguns dias) antes da primeira prescrição, a paciente deve passar por um teste de gravidez supervisionado por médicos. Este teste deve garantir que a paciente não esteja grávida quando iniciar o tratamento com acitretina.

Visitas de acompanhamento

As visitas de acompanhamento devem ser organizadas em intervalos regulares, idealmente mensalmente. A necessidade de repetidos testes de gravidez supervisionados por médicos todos os meses deve ser determinada de acordo com a prática local, incluindo a consideração da atividade sexual do paciente, histórico menstrual recente (menstruação anormal, períodos perdidos ou amenorréia) e método contraceptivo. Quando indicados, os testes de gravidez de acompanhamento devem ser realizados no dia da visita de prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico.

Fim do tratamento

As mulheres devem ser submetidas a testes de gravidez periodicamente com intervalos de 1 a 3 meses por um período de 3 anos após a interrupção do tratamento.

Restrições de prescrição e distribuição

Para mulheres com potencial para engravidar, a duração da prescrição da acitretina deve ser idealmente limitada a 30 dias, a fim de apoiar o acompanhamento regular, incluindo testes e monitoramento da gravidez. Idealmente, os testes de gravidez, a prescrição e a dispensação de acitretina devem ocorrer no mesmo dia.

Esse acompanhamento mensal permitirá garantir que sejam realizados testes e monitoramentos regulares da gravidez e que a paciente não esteja grávida antes de receber o próximo ciclo de medicação.

Pacientes do sexo masculino

Os dados disponíveis sugerem que o nível de exposição materna do sêmen dos pacientes que recebem acitretina não é de magnitude suficiente para estar associado aos efeitos teratogênicos da acitretina. Pacientes do sexo masculino devem ser lembrados de que não devem compartilhar seus medicamentos com ninguém, principalmente com mulheres.

Precauções adicionais

Os pacientes devem ser instruídos a nunca dar este medicamento a outra pessoa e descartar corretamente as cápsulas não utilizadas.

As pacientes não devem doar sangue durante o tratamento e por três anos após a descontinuação da acitretina, devido ao risco potencial para o feto de uma receptora de transfusão grávida.

- Há evidências clínicas de que o uso concomitante de álcool durante o tratamento com acitretina potencializa a formação de etretinato, agente altamente teratogênico e com meia-vida mais prolongada (aproximadamente 120 dias) do que a acitretina. O mecanismo deste processo metabólico ainda não foi esclarecido, de modo que não está claro se outras interações são também possíveis. **Fica, portanto, proibida a ingestão de álcool (em bebidas, alimentação ou medicamentos) durante e até dois meses após o término da terapia com acitretina** e medidas contraceptivas e testes de gravidez devem ser utilizados (vide item “Contraindicações”).

- Os triglicérides e colesterol séricos (valores em jejum) devem ser monitorados antes do tratamento, um mês após o início e a cada três meses durante o tratamento, principalmente em pacientes de alto risco (distúrbios do metabolismo lipídico, *diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo) e durante tratamentos prolongados. O tratamento com acitretina deve ser interrompido em caso de níveis descontrolados de hipertrigliceridemia ou se ocorrerem sintomas de pancreatite.

- Em paciente de alto risco (com distúrbios do metabolismo lipídico, *diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo, ou risco de doenças cardiovasculares) em tratamento com acitretina, é necessário monitoramento mais frequente de lipídeos e/ou glicemia e outros indicadores de risco cardiovascular como, por exemplo, pressão arterial. Em diabéticos, os retinóides podem melhorar ou piorar a tolerância à glicose. A glicemia deve, portanto, ser verificada mais frequentemente no estágio inicial do tratamento. Para todos os pacientes de alto risco nos quais os indicadores de risco cardiovascular não retornem ao normal ou piorem, deve ser considerada redução da dose ou descontinuação de acitretina.

- Casos raros de hipertensão intracraniana benigna foram relatados. Pacientes com cefaleia intensa, náuseas, vômitos e distúrbios visuais devem descontinuar o tratamento com acitretina imediatamente e serem encaminhados para uma avaliação e cuidados neurológicos (vide item “Reações Adversas”).

- Adultos, especialmente idosos, em tratamento prolongado com acitretina devem ser examinados periodicamente devido à possibilidade de anormalidades ósseas (vide item “Reações Adversas”). Se tais anormalidades ocorrerem, a continuação do tratamento deve ser discutida com o paciente, avaliando-se os riscos e benefícios.

- Método contraceptivo primário é um contraceptivo hormonal combinado ou um dispositivo intrauterino (DIU). Recomenda-se que um preservativo ou diafragma seja também utilizado. Medicamentos com microdoses de progesterona (mini-pílulas) podem ser um método inadequado de contracepção durante o tratamento com acitretina, devido a indicações de possíveis interferência com seu efeito contraceptivo.

- Para pacientes do sexo masculino em tratamento com acitretina, dados disponíveis com base em níveis de exposição materna ao sêmen e a fluido seminal indicaram que o risco de efeitos teratogênicos, se existir, é mínimo.

- Deve ser enfatizado que, até o momento, não são conhecidas ainda todas as consequências da administração de acitretina em longo prazo.

- Os efeitos da luz UV são potencializados pela terapia com retinóides. Portanto, os pacientes devem evitar excessiva exposição à luz solar e o uso não supervisionado de bronzamento artificial. Caso necessário, deve ser utilizado filtro solar com alto fator de proteção (pelo menos FPS 15).

- O tratamento com altas doses de retinóides pode causar alterações de humor, incluindo irritabilidade, agressividade e depressão. Depressão, depressão agravada, ansiedade e alterações de humor têm sido relatadas em pacientes tratados com retinóides sistêmicos, incluindo acitretina. Um cuidado especial deve ser tomado em pacientes com histórico de depressão. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, se necessário. A consciência da família ou dos amigos pode ser útil para detectar a deterioração da saúde mental.

- Casos muito raros de Síndrome do Extravasamento Capilar / síndrome do ácido retinóico foram relatados na experiência pós-comercialização mundial.
- Casos muito raros de dermatite esfoliativa foram relatados na experiência mundial pós-comercialização.

Idosos

Não há recomendações específicas em função da idade do paciente adulto.

Crianças

Devido aos efeitos secundários graves que podem ocorrer com a administração prolongada de acitretina, os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados. Acitretina deve ser utilizada apenas quando todas as alternativas terapêuticas forem inadequadas. Ocasionalmente foram reportados casos de alterações ósseas em crianças, incluindo fechamento prematuro da epífise, hiperostose esquelética e calcificação extra-esquelética após tratamento prolongado com etretinato. Estes efeitos podem ser esperados com acitretina também. Portanto, os parâmetros de crescimento e desenvolvimento ósseos em crianças devem ser cuidadosamente monitorados. A dose deve ser estabelecida de acordo com o peso do paciente (vide item “Posologia”).

Insuficiência hepática e/ou renal

Acitretina é contraindicada nos casos de insuficiência hepática e/ou renal graves.

A função hepática deve ser examinada antes do tratamento com acitretina, a cada uma ou duas semanas durante os dois primeiros meses do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses. Caso sejam obtidos resultados anormais, devem ser instituídas avaliações semanais. Se a função hepática não retornar ao normal ou piorar, acitretina deverá ser suspensa. Nesses casos, recomenda-se continuar monitorando a função hepática durante pelo menos três meses (vide item “Reações Adversas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Tem sido relatada redução da visão noturna durante o tratamento com acitretina (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser avisados da possibilidade desse efeito e alertados para terem cuidado ao dirigirem ou operarem veículos à noite. Problemas visuais devem ser monitorados cuidadosamente.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Até o momento não há informações de que acitretina possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- A administração concomitante de vitamina A e outros retinóides deve ser evitada devido ao risco de hipervitaminose A (vide item “Contraindicações”);
- Estudos sobre o efeito da acitretina na ligação proteica dos anticoagulantes do tipo cumarínico (varfarina) demonstraram não haver interação;
- No tratamento simultâneo com a fenitoína, deve-se lembrar que acitretina reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína. A relevância clínica deste efeito ainda é desconhecida;
- Metotrexato, tetraciclina (vide item “Contraindicações”);
- Microdoses de progesterona ou mini-pílulas (vide item “Advertências e Precauções”);
- Interações adicionais entre acitretina e outros medicamentos (por exemplo: digoxina, cimetidina, anticoncepcionais orais de estrogênio e progesterona combinados) não foram observadas até o momento;
- Em um estudo com voluntários saudáveis, o uso concomitante de uma única dose de acitretina e etanol levou à formação de etretinato. Isso foi geralmente observado *in vitro*. Em estudos recentes, a formação de etretinato tem sido observada também em alguns pacientes tratados com acitretina. Até que esse fenômeno

seja totalmente explicado, o comportamento farmacocinético do etretinato deve ser levado em consideração. Portanto, como a meia-vida de eliminação de etretinato é de aproximadamente 120 dias, medidas contraceptivas devem ser realizadas durante 3 anos após completar o tratamento com acitretina (vide item “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Acitretina deve ser armazenada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Acitretina possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Características físicas e organolépticas

Acitretina 10 mg apresenta cápsulas duras de cor branca e marrom opaca, contendo pó granular amarelo.

Acitretina 25 mg apresenta cápsulas duras de cor amarela e marrom opaca, contendo pó granular amarelo.

Acitretina não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outras cápsulas duras.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Devido às diferenças individuais na absorção e na velocidade do metabolismo da acitretina, a dose deve ser ajustada individualmente. As cápsulas duras devem ser ingeridas de preferência uma vez ao dia, com alimentos ou com um pouco de leite. O esquema posológico abaixo serve como referência:

Adultos

A dose inicial diária de 25 mg (1 cápsula dura de 25 mg) ou 30 mg (3 cápsulas duras de 10 mg) durante 2 a 4 semanas pode produzir resultados satisfatórios.

A dose de manutenção deverá ser estabelecida em função da eficácia clínica e tolerabilidade. Em geral, os melhores resultados são obtidos com doses diárias de 25 a 50 mg tomadas durante seis a oito semanas adicionais. Em alguns casos, pode ser necessário aumentar a dose até o máximo de 75 mg/dia (3 cápsulas duras de 25 mg).

O tratamento pode ser interrompido naqueles pacientes com psoríase cujas lesões regrediram suficientemente. As recidivas devem ser tratadas como descrito acima.

Nos distúrbios de queratinização, geralmente é necessária a terapia de manutenção, com a menor dose possível. Esta poderá ser menor que 20 mg/dia, não devendo ultrapassar 50 mg/dia.

Crianças.

A dose deve ser estabelecida dependendo do peso do paciente. A dose diária é de aproximadamente 0,5 mg/kg. Em alguns casos, doses mais altas (até 1 mg/kg/dia) podem ser necessárias por período limitado, até a dose máxima de 35 mg/dia. A dose de manutenção deve ser a mais baixa possível, devido aos eventuais efeitos secundários de longo prazo.

Tratamento combinado

Quando acitretina é usada em associação com outros tipos de tratamento, pode ser possível reduzir a dose de acitretina, dependendo da resposta individual do paciente. Tratamentos tópicos habituais geralmente podem ser mantidos, e não interferem com a acitretina.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos colaterais são observados na maioria dos pacientes que recebem acitretina. No entanto, eles geralmente desaparecem com a redução da dose ou interrupção do tratamento. Às vezes, no início do tratamento, observa-se piora dos sintomas da doença.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados são os sintomas de hipervitaminose A, por exemplo, ressecamento dos lábios, que pode ser aliviado aplicando-se uma pomada gordurosa.

As reações adversas relatadas para acitretina são apresentadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência:

Infestações e infecções

- Reação com frequência desconhecida: vulvo-vaginite por *Candida albicans*; leucorreia;

Distúrbios do sistema imunológico

- Reação com frequência desconhecida: Hipersensibilidade do Tipo I

Distúrbios do sistema nervoso

- Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): cefaleia;
- Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): tontura;
- Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): neuropatia periférica;
- Reações muito raras ($<1/10.000$): hipertensão intracraniana benigna;

Distúrbios oculares

- Reações muito comuns ($>1/10$): ressecamento e inflamação de mucosas (como xerofthalmia e conjuntivite) podendo ocasionar intolerância ao uso de lentes de contato;
- Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): visão borrada;
- Reações muito raras ($<1/10.000$): visão noturna reduzida, ceratite ulcerativa;
- Reação com frequência desconhecida: hiperemia ocular;

Distúrbios do ouvido e labirinto

- Reações com frequência desconhecida: disfunção auditiva, zumbido;

Distúrbios vasculares

- Reação com frequência desconhecida: rubor, Síndrome de extravasamento capilar e Síndrome do ácido retinóico.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

- Reações muito comuns ($>1/10$): ressecamento e inflamação de mucosas (como epistaxe, rinite);
- Reação com frequência desconhecida disfonia;

Distúrbios gastrointestinais

- Reações muito comuns ($>1/10$): xerostomia, sede;
- Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): estomatite, distúrbios gastrointestinais (como dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos);
- Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): gengivite;
- Reações com frequência desconhecida: disgeusia, hemorragia retal; estomatite aftosa.

Distúrbios hepatobiliares

- Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): hepatite;

- Reações muito raras ($<1/10.000$): icterícia;

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

- Reações muito comuns ($>1/10$): queilite, prurido, queda de cabelo, descamação em todo o corpo, particularmente da palma das mãos e planta dos pés;
- Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): fragilidade da pele, pele pegajosa, dermatite, textura anormal do cabelo, unhas quebradiças, paroniquia, eritema;
- Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): rágades, erupção bolhosa, reação de hipersensibilidade à luz;
- Reações com frequência desconhecida: granuloma piogênico, madarose, angioedema, urticária, afinamento da pele, dermatite esfoliativa;

Distúrbios músculo-esqueléticos e de tecidos conectivos

- Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): artralgia, mialgia;
- Reações muito raras ($<1/10.000$): dor óssea, exostose. O tratamento de manutenção pode resultar em progressão de hiperostose espinhal pré-existente, aparecimento de novas lesões hiperostóticas e calcificações extraesqueléticas, como tem sido observado no tratamento prolongado com medicamentos derivados de retinóide, utilizados por via oral;

Distúrbios gerais e condições no local de administração

- Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): edema periférico;

Investigações

- Reações muito comuns ($> 1/10$): resultados anormais de testes da função hepática (elevações transitórias e reversíveis das transaminases e fosfatase alcalina); durante o tratamento prolongado e com altas doses de acitretina, ocorreram elevações reversíveis de triglicérides e colesterol séricos, especialmente em pacientes de alto risco (distúrbios do metabolismo lipídico, *diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo). O risco de aterogênese não pode ser excluído caso essas condições persistam.

População pediátrica

Há relatos ocasionais de alterações ósseas em crianças, incluindo fechamento prematuro da epífise, hiperostose esquelética e calcificação extra óssea após tratamento prolongado com etretinato. Esses efeitos podem ser esperados com acitretina. Em crianças, os parâmetros de crescimento e desenvolvimento ósseo devem ser monitorados de perto.

Outras populações especiais

Diabéticos

Os retinóides podem melhorar ou piorar a tolerância à glicose.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose aguda, acitretina deve ser interrompida imediatamente. Sintomas de superdose são idênticos aos da hipervitaminose A, isto é, cefaleia, vertigem, náuseas ou vômitos, sonolência, irritabilidade e prurido. Tratamento específico não é necessário devido à baixa toxicidade aguda do medicamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 (disque intoxicação – ANVISA), se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.1013.0288

**Farmacêutica Responsável:**

Gisele Castrillon
CRF/SP nº 19.825

Fabricado por:

USV Private Ltd.
Daman, Índia

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado e distribuído por:

Glenmark Farmacêutica Ltda
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial - Vinhedo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80



**Uso sob prescrição médica. Só pode ser dispensado com retenção de receita.
Venda proibida ao comércio.**

Atenção: Risco para mulheres grávidas, causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e o sistema nervoso do feto.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 19/08/2022.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
01/07/2020	2105733/20-8	10459 - Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	28/02/2019	0190728/19-1	155 - Genérico - Registro de Medicamento	29/06/2020	Inclusão inicial de texto de bula, conforme bula padrão	VP e VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL AL X 30 10 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100 25 MG CAP DURA CT BL AL AL X 30 25 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100
23/11/2020	4129900/20-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2020	3430349/20-6	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drograria	06/10/2020	Reações adversas, Dizeres legais	VP e VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100 25 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100
02/12/2021	4743980/21-6	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2021	3459873/21-1	11106 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	03/11/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100 25 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100
21/11/2022	Versão atual	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP e VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100 25 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100