

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ROACCUTAN® (Isotretionina)
Forma farmacéutica:	Cápsula blanda
Fortaleza:	20,0 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 cápsulas blandas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN – LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	1. CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH, Eberbach, Alemania. Fabricante del Producto terminado y empacador primario y secundario alterno. 2. F. HOFFMANN – LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. Empacador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-04-116-D10
Fecha de Inscripción:	5 de agosto del 2004
Composición:	
Cada cápsula blanda contiene:	
Isotretinoína	20,0 mg
Plazo de validez:	36 meses: F. HOFFMANN – LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. 24 meses: CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH, Eberbach, Alemania.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Formas graves de acné (como el acné nodular, el acné conglobata o el acné con riesgo de cicatrices permanentes) que se hayan mostrado resistentes a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibióticos sistémicos y terapias tópicos.

Contraindicaciones:

Roaccutan está contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia (ver Advertencias especiales y precauciones de uso y Embarazo y lactancia).

Roaccutan está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo (ver Advertencias especiales y precauciones de uso y Embarazo y lactancia).

Roaccutan también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la isotretinoína o a alguno de sus excipientes. Roaccutan contiene aceite de soja, aceite de soja parcialmente

hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. Por tanto, Roaccutan está contraindicado en los pacientes alérgicos a la soja.

Roaccutan también está contraindicado en los pacientes:

Hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Con insuficiencia hepática.

Con hipervitaminosis A preexistente.

Con concentraciones sanguíneas notablemente elevadas de lípidos.

Que reciban tratamiento concomitante con tetraciclinas.

Precauciones:

Ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Roaccutan es muy TERATÓGENO.

Existe un riesgo extremadamente alto de malformaciones graves y potencialmente mortales en el niño si se produce un embarazo mientras se toma Roaccutan en cualquier dosis y durante cualquier periodo de tiempo. Todos los fetos expuestos podrían resultar afectados.

Roaccutan está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que la paciente cumpla todas las condiciones del programa de prevención del embarazo.

Se informará a las pacientes verbalmente y por escrito de la necesidad de una anticoncepción estricta.

Programa de prevención del embarazo

La paciente debe cumplir las siguientes condiciones:

Tiene una forma grave de acné (ver Indicaciones terapéuticas).

El médico ha evaluado la posibilidad de embarazo con la paciente.

La paciente comprende el riesgo teratogénico.

Se le ha informado y entiende los peligros para el feto si se queda embarazada durante el tratamiento con Roaccutan o en el mes siguiente a su finalización. Está dispuesta a ser examinada sin demora si existe la posibilidad de que se haya quedado embarazada.

Comprende y acepta la necesidad de utilizar anticonceptivos eficaces sin interrupciones durante un mes antes de iniciar el tratamiento con Roaccutan, durante todo el tratamiento y durante un mes después de finalizar el tratamiento. Deberá utilizarse al menos un método anticonceptivo muy eficaz (es decir, un método independiente de la usuaria) o dos métodos anticonceptivos dependientes de la usuaria preferiblemente complementarios (uno de ellos, de barrera). Se le debe advertir de la posibilidad de fallo del anticonceptivo.

En cada caso, deben tenerse en cuenta las circunstancias personales y la propia paciente debe involucrarse en la elección del método anticonceptivo para garantizar el cumplimiento de las medidas elegidas y el cumplimiento del tratamiento.

Aunque la paciente tenga amenorrea, deberá seguir todas las instrucciones sobre anticoncepción eficaz.

La paciente es capaz de cumplir las medidas anticonceptivas de forma sistemática y fiable.

Debe realizarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica no más de 11 días antes del comienzo del tratamiento y el resultado tendrá que ser negativo.

La paciente entiende la necesidad y acepta hacerse pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento y 5 semanas después de su finalización.

No debe empezar el tratamiento con Roaccutan hasta el segundo o el tercer día del siguiente periodo menstrual normal.

Comprende y acepta la necesidad de un seguimiento mensual riguroso.

En caso de tratamiento para una recaída, deberá utilizar los mismos métodos anticonceptivos eficaces y sin interrupción un mes antes, durante y un mes después del tratamiento con Roaccutan y hacerse las mismas pruebas de embarazo fiables.

Debe entender perfectamente las precauciones y confirmar su disposición a cumplir las medidas anticonceptivas fiables que se le han explicado.

Estas condiciones también se aplican a las mujeres que actualmente no sean sexualmente activas, a menos que el médico crea que existen razones de peso por las que no existe riesgo de embarazo. Incluso a las mujeres que normalmente no utilicen anticonceptivos debido a antecedentes de infertilidad (excepto en el caso de histerectomía) o que afirmen no ser sexualmente activas se les debe aconsejar que utilicen métodos anticonceptivos eficaces de acuerdo con las directrices anteriores mientras tomen Roaccutan.

El médico prescriptor debe asegurarse de lo siguiente:

Se ha evaluado la posibilidad de embarazo individualmente en cada paciente.

La paciente debe tener una forma grave de acné (acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrices permanentes) que no haya respondido a los tratamientos habituales con antibióticos sistémicos y terapias tópicas.

Se obtiene un resultado negativo en las pruebas de embarazo realizadas antes, durante y 5 semanas después del final del tratamiento. Se deberán documentar las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo.

La paciente entiende que debe utilizar de forma sistemática y correcta un método anticonceptivo muy eficaz (es decir, un método independiente de la usuaria) o dos métodos anticonceptivos dependientes de la usuaria preferiblemente complementarios (uno de ellos, de barrera) durante al menos un mes antes del comienzo del tratamiento y, a continuación, anticonceptivos eficaces durante todo el periodo de tratamiento y durante al menos un mes después de su finalización.

La paciente cumple las condiciones para la prevención del embarazo indicadas anteriormente y confirma que comprende bien las instrucciones.

La paciente ha aceptado las condiciones anteriores.

Si se produce un embarazo a pesar de estas precauciones durante el tratamiento con Roaccutan o en el mes siguiente, existe un riesgo elevado de malformaciones fetales muy graves (que afectan especialmente al sistema nervioso central, el corazón y los grandes vasos sanguíneos). También hay un mayor riesgo de abortos espontáneos. Si se produce un embarazo, el médico y la paciente deben valorar la conveniencia de continuar con el embarazo.

Anticoncepción

Se facilitará a las pacientes información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se las remitirá a un centro de asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deberán utilizar al menos un método anticonceptivo muy eficaz (es decir, un método independiente de la usuaria) o dos métodos anticonceptivos dependientes de la usuaria preferiblemente complementarios (uno de ellos, de barrera). El uso de anticonceptivos debe mantenerse durante al menos un mes después de finalizar el tratamiento con Roaccutan, incluso en las pacientes con amenorrea.

Las recetas de Roaccutan deben tener una validez no superior a 30 días de tratamiento.

Pruebas de embarazo

De acuerdo con la práctica habitual, se recomienda realizar una prueba de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/mL bajo supervisión médica en los 3 primeros días de cada periodo menstrual de la siguiente manera:

Antes de empezar el tratamiento:

Para descartar la posibilidad de embarazo antes que la paciente empiece a usar anticonceptivos, se recomienda realizar una primera prueba de embarazo bajo supervisión médica y documentar la fecha y el resultado. En las pacientes que no tengan periodos regulares, esta prueba de embarazo debe programarse de modo que refleje la actividad sexual de la paciente y realizarse aproximadamente 3 semanas después de la última relación sexual sin protección. El médico debe explicar a la paciente el uso de anticonceptivos.

También debe realizarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta en la que se recete Roaccutan o en los 3 días previos a la visita al médico prescriptor, y debe posponerse hasta que la paciente haya estado utilizando un método anticonceptivo eficaz durante al menos 1 mes. La finalidad de esta prueba es asegurarse de que la paciente no esté embarazada cuando empiece el tratamiento con Roaccutan.

Durante el tratamiento:

Deben programarse consultas adicionales a intervalos de 28 días. La necesidad de repetir las pruebas de embarazo bajo supervisión médica todos los meses se determinará de acuerdo a la práctica habitual, teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente, y los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, ausencia de menstruación o amenorrea). Cuando esté indicado, se realizarán pruebas de embarazo de seguimiento el mismo día que se recete Roaccutan o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Después del tratamiento:

Cinco semanas después del final del tratamiento, la paciente deberá hacerse una última prueba de embarazo para descartar el embarazo.

Los farmacéuticos deben cumplir las directrices siguientes:

Las recetas de Roaccutan extendidas a mujeres en edad fértil deben limitarse a no más de 30 días de tratamiento y se necesita una nueva receta para continuar con el tratamiento. Lo ideal es que la prueba de embarazo, la entrega de la receta y la dispensación de Roaccutan se realicen el mismo día.

Roaccutan debe dispensarse el mismo día de su prescripción y, a más tardar, 7 días después de la fecha de prescripción.

Material educativo

Para ayudar a los médicos prescriptores, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a Roaccutan, el fabricante facilitará material educativo que refuerce las advertencias sobre la teratogenicidad de la isotretinoína, con consejos sobre anticoncepción antes del comienzo del tratamiento y con información sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo.

Para los médicos:

Lista de comprobación para los médicos/acuse de recibo para la prescripción a mujeres

Para las mujeres:

Tarjeta recordatorio para la paciente

Folleto para el paciente con consentimiento para las mujeres

Para los farmacéuticos:

Lista de comprobación para farmacéuticos: instrucciones para la dispensación de Roaccutan

Todos los pacientes, tanto varones como mujeres, deben ser informados íntegramente por el médico sobre el riesgo de teratogenia y sobre las estrictas medidas anticonceptivas descritas en el programa de prevención del embarazo.

Otras advertencias y precauciones

Se debe indicar a todos los pacientes, tanto varones como mujeres, que nunca den Roaccutan a otra persona.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con Roaccutan ni durante un mes después de su finalización debido al riesgo para el feto si la mujer que recibe la transfusión de sangre está embarazada.

Varones

Los datos disponibles indican que el nivel de exposición materna a partir del semen de los pacientes tratados con isotretinoína no tiene una magnitud suficiente para asociarse a un efecto teratógeno de la isotretinoína.

Trastornos psiquiátricos

Se han notificado casos de depresión, agravamiento de una depresión existente, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos y, muy rara vez, intentos de suicidio y suicidio en pacientes tratados con isotretinoína (ver Efectos indeseables). Hay que tener especial cuidado en los pacientes con antecedentes de depresión y es necesario controlar a todos los pacientes en busca de signos de depresión y remitirlos para que reciban un tratamiento adecuado en caso necesario. La interrupción del tratamiento con Roaccutan puede ser insuficiente para aliviar los síntomas, por lo que puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En ocasiones se observa una reagudización del acné al principio del tratamiento. Sin embargo, suele remitir en 7-10 días sin necesidad de suspender el tratamiento y normalmente no es preciso ajustar de la dosis.

Se debe evitar una exposición intensiva a la luz solar intensa o a la radiación ultravioleta. Cuando sea necesario, se debe utilizar un protector solar con un factor de protección alto (como mínimo SPF 15).

Debe evitarse la dermoabrasión química agresiva y el tratamiento cutáneo con láser durante el tratamiento con Roaccutan y durante al menos 5–6 meses después del final del tratamiento debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en zonas atípicas y, más raramente, de hiperpigmentación o hipopigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas. Los pacientes tratados con Roaccutan también deben evitar la depilación con cera durante al menos 6 meses después del tratamiento debido al riesgo de abrasión de la epidermis.

Se debe evitar el uso concomitante de Roaccutan con fármacos antiacnéicos queratolíticos o exfoliativos tópicos, ya que podría aumentar la irritación local (ver Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Se debe indicar a los pacientes que utilicen una pomada o crema hidratante para la piel y un bálsamo labial desde el comienzo del tratamiento en adelante, ya que es probable que la isotretinoína provoque sequedad de piel y labios.

Se han recibido notificaciones poscomercialización de reacciones cutáneas graves (p. ej., eritema multiforme [EM], síndrome de Stevens-Johnson [SSJ] y necrólisis epidérmica tóxica [NET]) asociadas al uso de Roaccutan. Estos acontecimientos pueden ser graves y potencialmente mortales y dar lugar a hospitalización, discapacidad o muerte. La NET, cuando aparece, suele comenzar en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, generalmente con síntomas de una enfermedad viral como fiebre, tos y dolor de garganta. Pueden aparecer lesiones eritematosas dolorosas que se transforman en ampollas en cuestión de horas. Si se sospecha una NET, debe interrumpirse el tratamiento con Roaccutan.

Trastornos oculares

La sequedad ocular, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y la queratitis suelen desaparecer tras suspender el tratamiento. El uso de una pomada ocular hidratante o de lágrimas artificiales puede ser útil en caso de sequedad ocular. Puede aparecer intolerancia a las lentes de contacto que obliga al paciente a usar gafas durante el tratamiento.

También se ha descrito una disminución de la visión nocturna (ver Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias) que en algunos pacientes fue de inicio repentino. Los pacientes que tengan problemas oculares deben ser remitidos a un oftalmólogo para que los examine. Puede ser necesario suspender el tratamiento con Roaccutan.

Deterioro auditivo

Se ha descrito deterioro auditivo en pacientes tratados con Roaccutan. En algunos casos, este deterioro auditivo no fue reversible al suspender el tratamiento. Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Roaccutan si aparece deterioro auditivo o acúfenos durante el tratamiento con isotretinoína.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado mialgias, artralgias y niveles séricos elevados de creatina-fosfoquinasa en pacientes tratados con isotretinoína, especialmente en los que realizan una actividad física intensa (ver Efectos indeseables).

Se han descrito alteraciones óseas, como cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis y calcificación de tendones y ligamentos, después de varios años de administración en dosis muy altas para tratar trastornos de la queratinización. En general, la dosis, la duración del tratamiento y la dosis acumulada total en estos pacientes eran muy superiores a las recomendadas para el tratamiento del acné.

Se ha informado de sacroileítis en pacientes expuestos a isotretinoína. Para diferenciar las sacroileítis de otras causas de dolor de espalda, en pacientes con signos clínicos de

sacroileítis, puede ser necesaria una evaluación adicional que incluya modalidades de imagen como la resonancia magnética. En los casos notificados después de la comercialización, la sacroileítis mejoró tras la suspensión de isotretinoína e instauración del tratamiento adecuado.

Queratoconjuntivitis seca

La sequedad ocular, las opacidades de la córnea, la disminución de la visión nocturna y la queratitis generalmente se resuelven después de suspender el tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Los ojos secos se pueden aliviar con la aplicación de un ungüento ocular lubricante o con la aplicación de una terapia de reemplazo de lágrimas. Puede ocurrir intolerancia a las lentes de contacto, lo que puede requerir que el paciente use anteojos durante el tratamiento.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado casos de hipertensión intracraneal benigna; algunos de estos pacientes habían recibido tetraciclinas al mismo tiempo (ver Contraindicaciones y Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Los signos y los síntomas de la hipertensión intracraneal benigna son cefalea, náuseas y vómitos, trastornos visuales y edema de papila. Los pacientes que presenten hipertensión intracraneal benigna deben suspender inmediatamente el tratamiento con Roaccutan.

Trastornos hepatobiliares

Se deben comprobar las enzimas hepáticas antes del tratamiento, un mes después del comienzo del tratamiento y, posteriormente, a intervalos de tres meses, a menos que existan indicaciones clínicas para un seguimiento más frecuente. Se han descrito elevaciones transitorias y reversibles de las transaminasas hepáticas. En muchos casos, estas variaciones se han mantenido dentro del intervalo normal y las cifras han regresado a los valores iniciales durante el tratamiento. Sin embargo, en caso de elevación persistente y de trascendencia clínica de las transaminasas, deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta negativamente a la farmacocinética de la isotretinoína. Por consiguiente, se puede administrar Roaccutan a los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda que los pacientes empiecen con una dosis más baja y la aumenten gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (ver Posología y modo de administración).

Metabolismo lipídico

Se deben comprobar los lípidos séricos (valores en ayunas) antes del tratamiento, un mes después del comienzo del tratamiento y, posteriormente, a intervalos de tres meses, a menos que existan indicaciones clínicas para un seguimiento más frecuente. Los valores elevados de lípidos séricos suelen normalizarse tras reducir la dosis o suspender el tratamiento y también pueden responder a las medidas dietéticas.

La isotretinoína se ha asociado a un aumento de la concentración plasmática de triglicéridos. Si la hipertrigliceridemia no puede controlarse adecuadamente o si aparecen síntomas de pancreatitis (ver Efectos indeseables), se interrumpirá el tratamiento con Roaccutan. Los valores superiores a 800 mg/dL o 9 mmol/L se asocian en ocasiones a pancreatitis aguda, que puede ser mortal.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Roaccutan deben sopesarse con especial cuidado en los pacientes de alto riesgo. Esto se aplica a los pacientes con diabetes, sobrepeso,

consumo elevado de alcohol, alteración del metabolismo lipídico o dislipidemia familiar. En estos casos se recomienda un control más frecuente de los lípidos, la glucemia o ambos. Se desconocen las consecuencias cardiovasculares de la hipertrigliceridemia inducida por Roaccutan.

Trastornos gastrointestinales

La isotretinoína se ha asociado a enfermedad inflamatoria intestinal (incluida ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. Los pacientes que sufran diarrea grave (sanguinolenta) deben suspender inmediatamente el tratamiento con Roaccutan.

Reacciones alérgicas

Se han notificado reacciones anafilácticas en casos excepcionales, en ocasiones después de la exposición previa a retinoides tópicos. Las reacciones cutáneas alérgicas son poco frecuentes. Se han notificado casos graves de vasculitis alérgica, a menudo con púrpura (hematomas y manchas rojas) de las extremidades y afectación extracutánea. Las reacciones alérgicas graves requieren la interrupción inmediata del tratamiento y un seguimiento cuidadoso.

Intolerancia a la fructosa

Roaccutan contiene sorbitol. Los pacientes con la rara afección de intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Pacientes de alto riesgo

Los pacientes con diabetes, sobrepeso, alcoholismo o trastorno del metabolismo de los lípidos tratados con Roaccutan pueden precisar controles más frecuentes de los lípidos séricos o de la glucemia. Se han notificado elevaciones de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento isotretinoína.

Efectos indeseables:

Algunos de los efectos adversos asociados al uso de isotretinoína dependen de la dosis. Los efectos adversos suelen ser reversibles después de modificar la dosis o suspender el tratamiento, aunque algunos pueden persistir una vez finalizado el tratamiento. Los siguientes síntomas son las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con la isotretinoína: sequedad de la piel y las mucosas, por ejemplo, de los labios (queilitis), la mucosa nasal (epistaxis) y los ojos (conjuntivitis).

Las categorías de frecuencia se presentan conforme a la terminología MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Infección (mucocutánea) por bacterias grampositivas.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, trombocitosis.
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Neutropenia.
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Adenopatías

Trastornos del sistema inmunológico:	
Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Reacciones cutáneas alérgicas, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Diabetes mellitus, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos:	
Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Depresión, agravamiento de una depresión existente, alteraciones del estado de ánimo, tendencias agresivas, ansiedad.
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Trastornos del comportamiento, síntomas psicóticos, ideas de suicidio, intentos de suicidio, suicidio.
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Cefalea.
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia, mareo.
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular:
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Visión borrosa, catarata, acromatopsia (problemas para distinguir los colores), intolerancia a las lentes de contacto, opacidades corneales, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de papila (como signo de hipertensión intracraneal benigna), fotofobia, trastornos visuales.
Trastornos del oído y del laberinto:	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Deterioro auditivo, acúfenos (ver Advertencias y precauciones).
Trastornos vasculares:	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Vasculitis (p. ej., granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis.
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Broncoespasmo (especialmente en pacientes con asma), ronquera.
Trastornos gastrointestinales:	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Colitis, ileítis, sequedad de garganta, hemorragia gastrointestinal, diarrea sanguinolenta y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (ver Advertencias y precauciones).
Sistema hepatobiliar:	

Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Elevación de las transaminasas (ver Advertencias y precauciones).
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Queilitis, dermatitis, sequedad de piel, exfoliación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad cutánea (riesgo de abrasiones).
Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Alopecia.
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Acné fulminante, empeoramiento del acné (reagudización), eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, paroniquia, reacción de fotosensibilidad, granuloma piógeno, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Artralgias, mialgias, dolor de espalda (especialmente en adolescentes)
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Artritis, calcificación de ligamentos y tendones, cierre prematuro de las epífisis, exostosis (hiperostosis), reducción de la densidad ósea, tendinitis.
Frecuencia no conocida:	Sacroileítis.
Trastornos renales y urinarios:	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Glomerulonefritis.
Frecuencia no conocida:	Uretritis
Trastornos tisulares:	
Frecuencia no conocida:	Uretritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar general.
Exploraciones complementarias:	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria.
Muy raros ($< 1/10\ 000$):	Niveles elevados de creatina-fosfoquinasa en sangre.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	
Frecuencia no conocida:	Disfunción sexual, incluidas disfunción eréctil y disminución de la libido, ginecomastia, sequedad vulvovaginal

La incidencia de los acontecimientos adversos se calculó a partir de los datos clínicos totales de 824 pacientes y de los datos del periodo posterior a la comercialización.

Reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización

Durante el periodo posterior a la comercialización se han notificado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociados al uso de Roaccutan (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Se han notificado casos graves de rabdomiólisis, que a menudo obligan a hospitalizar al paciente y a veces tienen un desenlace mortal, especialmente en los pacientes que realizan una actividad física enérgica.

Posología y modo de administración:

Roaccutan solo debe ser recetado por o bajo la supervisión de un médico que esté familiarizado con el uso de retinoides sistémicos en el tratamiento del acné grave y que tenga un conocimiento exhaustivo de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de las medidas de vigilancia necesarias.

Posología habitual

La respuesta terapéutica a Roaccutan y algunos de los efectos adversos dependen de la dosis y varían en cada pacientes. Por consiguiente, es necesario realizar ajustes individuales de la dosis durante el tratamiento. El tratamiento con Roaccutan debe iniciarse en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal al día. En la mayoría de los pacientes, la dosis está comprendida entre 0,5 y 1,0 mg/kg de peso corporal al día. En los pacientes con acné muy grave o acné del tronco puede ser necesaria una dosis diaria más alta, de hasta 2,0 mg/kg de peso corporal.

Se ha demostrado que una dosis acumulada de 120 mg/kg de peso corporal por ciclo de tratamiento aumenta las tasas de remisión y previene las recaídas, mientras que no se esperan beneficios sustanciales adicionales por encima de este nivel (120–150 mg/kg).

Duración del tratamiento

Por tanto, la duración del tratamiento en cada paciente varía con la dosis diaria empleada. La remisión completa del acné se consigue normalmente con una duración del tratamiento de 16–24 semanas. En la mayoría de los pacientes, se logró la resolución completa del acné con un solo ciclo de tratamiento. En caso de recaída clara, puede administrarse un nuevo ciclo de Roaccutan utilizando la misma dosis diaria y la misma dosis acumulada que antes. Dado que el acné puede seguir mejorando hasta 8 semanas después de la suspensión del tratamiento, no se debe repetir el tratamiento hasta que haya transcurrido este periodo.

Instrucciones posológicas especiales.

Pacientes con capacidad de procrear

Pruebas de embarazo

Las mujeres en edad fértil deben hacerse pruebas de embarazo antes de empezar el tratamiento con Roaccutan, durante el tratamiento y 5 semanas después del final del tratamiento (ver Advertencias especiales y precauciones de uso – Programa de prevención del embarazo).

Anticoncepción

Roaccutan es teratógeno, por lo que las mujeres en edad fértil deben seguir el programa de prevención del embarazo (ver Advertencias especiales y precauciones de uso – Programa de prevención del embarazo).

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar al menos un método anticonceptivo muy eficaz (es decir, un método independiente de la usuaria) o dos métodos anticonceptivos dependientes de la usuaria preferiblemente complementarios (uno de ellos, de barrera). Deben utilizarse anticonceptivos durante al menos un mes antes del comienzo del tratamiento y durante todo el periodo de tratamiento, y su uso debe mantenerse durante al menos un mes después de finalizar el tratamiento con Roaccutan, incluso en pacientes con amenorrea (ver Advertencias especiales y precauciones de uso – Programa de prevención del embarazo).

Pacientes con intolerancia

Si el paciente presenta intolerancia grave a la dosis recomendada, el tratamiento se puede continuar con una dosis menor, lo que comporta una mayor duración del tratamiento y un mayor riesgo de recaída. Para conseguir el máximo efecto posible en estos pacientes, el tratamiento debe mantenerse con la dosis máxima tolerada.

Tratamiento tópico concomitante

No está indicado el uso concomitante de otros fármacos queratolíticos o exfoliativos contra el acné ni de fototerapia UV.

Pacientes con insuficiencia renal

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es muy limitada (ver Advertencias especiales y precauciones de uso). Si pese a todo se administra Roaccutan, debe iniciarse con una dosis de 10 mg al día y ajustarse individualmente en función de la tolerabilidad.

Niños y adolescentes

Roaccutan no está indicado para el tratamiento del acné prepuberal. No se recomienda su uso en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse una o dos veces al día con las comidas.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Roaccutan no debe administrarse junto con vitamina A, ya que podría agravar los síntomas de hipervitaminosis A.

Dado que las tetraciclinas también pueden causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), su combinación con Roaccutan está contraindicada (ver Contraindicaciones y Advertencias especiales y precauciones de uso).

Se debe evitar el uso concomitante de Roaccutan con fármacos antiacneicos queratolíticos o exfoliativos tópicos, ya que podría aumentar la irritación local (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Anticonceptivos orales: ver Embarazo y lactancia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

El embarazo es una contraindicación <u>absoluta</u> para el tratamiento con Roaccutan (ver Contraindicaciones y Advertencias especiales y precauciones de uso). Las mujeres en edad fértil deberán seguir el programa de prevención del embarazo. Si, a pesar de todas las precauciones, se produce un embarazo durante el tratamiento con Roaccutan o en el mes
--

siguiente a su finalización, existe un gran riesgo de malformaciones fetales muy graves.

Riesgo para el embrión/feto en desarrollo

Las malformaciones fetales asociadas a la exposición a la isotretinoína comprenden anomalías del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformación cerebelosa, microcefalia), rasgos dismórficos faciales, fisura palatina, anomalías del oído externo (ausencia de pabellón auditivo, conductos auditivos externos pequeños o ausentes), anomalías oculares (microftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones troncocónicas como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, defectos septales), anomalías del timo y anomalías de las glándulas paratiroides. También hay una mayor incidencia de abortos espontáneos.

Si una mujer tratada con Roaccutan queda embarazada, se deberá interrumpir el tratamiento y remitir a la paciente a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento (ver Advertencias especiales y precauciones de uso – Programa de prevención del embarazo).

Lactancia

La isotretinoína es muy lipófila, por lo que es muy probable que pase a la leche materna. El uso de Roaccutan está contraindicado en madres lactantes.

Anticonceptivos orales

El efecto de los progestágenos en dosis bajas puede reducirse por interacción con la isotretinoína.

Por este motivo no deben utilizarse preparados que solo contengan progestágenos (anticonceptivos sin estrógenos).

Uso en pediatría:

Ver Posología y modo de administración.

Insuficiencia renal:

Ver Posología y modo de administración, Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacocinéticas.

Insuficiencia hepática:

Ver Contraindicaciones, Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacocinéticas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se han producido algunos casos de disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con isotretinoína que, rara vez, han persistido incluso después del tratamiento (ver Efectos indeseables). En algunos casos comenzaron de forma repentina, por lo que se debe advertir a los pacientes de este posible problema y aconsejarles prudencia cuando conduzcan o utilicen máquinas.

Se han notificado aturdimiento, mareos y alteraciones visuales en casos muy raros. Se advertirá a los pacientes que, si sufren estos efectos, no deben conducir, utilizar máquinas ni realizar ninguna otra actividad en la que estos síntomas puedan entrañar riesgos para ellos o para otras personas.

Sobredosis:

Signos y síntomas

La isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque el riesgo de toxicidad aguda de la isotretinoína es bajo, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosis accidental.

Los síntomas de la toxicidad aguda de la vitamina A consisten en cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Es probable que los signos y los síntomas de una sobredosis accidental o voluntaria de isotretinoína sean similares.

Tratamiento

Cabe esperar que estos síntomas sean reversibles y remitan sin necesidad de tratamiento.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: D10BA01

Grupo farmacoterapéutico: Dermatológicos, Preparados antiacné para uso sistémico. Retinoides para el tratamiento del acné.

Mecanismo de acción

La isotretinoína, el principio activo de Roaccutan, es un estereoisómero sintético del ácido *trans*-retinoico (tretinoína).

El mecanismo de acción de Roaccutan todavía no se ha aclarado por completo. Sin embargo, está claro que la mejoría clínica observada en el acné grave se asocia a una reducción proporcional a la dosis de las glándulas sebáceas y a una disminución de su tamaño confirmada histológicamente de su tamaño. También se ha demostrado que la isotretinoína tiene un efecto antiinflamatorio en la piel.

En el acné, la hiperqueratinización del revestimiento epitelial del folículo sebáceo provoca el desprendimiento de los queratocitos al conducto, lo que provoca su obstrucción por la mayor acumulación de queratina y sebo. Se forma un comedón y, en último término, una lesión inflamatoria. Roaccutan inhibe la proliferación de las células sebáceas y parece que actúa en el acné suprimiendo la diferenciación normal. El sebo es un sustrato importante para la proliferación de *Propionibacterium acnes*, por lo que la disminución de su producción impide la colonización bacteriana del conducto sebáceo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Como la isotretinoína y sus metabolitos muestran una cinética lineal, las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento pueden deducirse a partir de los valores medidos después de una dosis única. Esta propiedad también indica que las enzimas metabolizadoras de medicamentos en el hígado no son inducidas por la isotretinoína.

Absorción

La isotretinoína muestra una absorción variable desde el tubo digestivo. No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta porque no existe ninguna forma farmacéutica intravenosa para uso humano. Sin embargo, la extrapolación de los resultados de los estudios realizados en perros indica una biodisponibilidad sistémica bastante baja y variable. En pacientes con acné tratados con 80 mg de isotretinoína al día, se observó una concentración sanguínea máxima en estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$) de 310 ng/mL (intervalo: 188–473 ng/mL) entre 2 y 4 horas después de la administración en ayunas.

Cuando la isotretinoína se toma con alimentos, la biodisponibilidad se duplica con respecto a la toma en ayunas.

Distribución

La isotretinoína presenta un grado elevado de unión a las proteínas, principalmente a la albúmina ($\geq 99,9\%$). Por consiguiente, la fracción libre (es decir, farmacológicamente activa) de isotretinoína es inferior al $0,1\%$ en un amplio intervalo de concentraciones terapéuticas.

Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son aproximadamente 1,7 veces mayores que las sanguíneas debido a la escasa penetración de la isotretinoína en los eritrocitos.

No se ha determinado el volumen de distribución de la isotretinoína en el ser humano, ya que no existe ninguna forma farmacéutica intravenosa para uso humano.

En estado de equilibrio, las concentraciones sanguíneas de isotretinoína ($C_{\min,ss}$) en pacientes con acné grave tratados con 40 mg dos veces al día fueron de 120–200 ng/mL.

En estos pacientes, la concentración de 4-oxo-isotretinoína, un metabolito muy importante, fue más de dos veces superior a la de isotretinoína.

Se sabe poco sobre la distribución de la isotretinoína en los tejidos humanos. La concentración de isotretinoína en la epidermis es solo la mitad de la concentración sérica.

Metabolismo

Tras la administración oral de isotretinoína, se han identificado cinco metabolitos principales en el plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ácido holo-*trans*-retinoico), ácido 9-*cis*-retinoico, 4-oxo-tretinoína y ácido 4-oxo-9-*cis*-retinoico.

De ellos, la 4-oxo-isotretinoína es la que alcanza la concentración plasmática más alta en estado de equilibrio, que es mayor que la concentración plasmática del compuesto original. Se han detectado otros metabolitos, entre ellos, conjugados glucurónidos, pero no todos se han identificado completamente.

Los metabolitos de la isotretinoína han mostrado actividad biológica en varios ensayos *in vitro*. Por tanto, el perfil clínico observado en los pacientes podría reflejar el efecto farmacológico tanto de la isotretinoína como de sus metabolitos.

Un estudio clínico de 74 pacientes demostró que la 4-oxo-isotretinoína administrada por vía oral reduce significativamente la excreción basal de sebo, lo que confirma que la 4-oxo-isotretinoína es un factor importante que contribuye a la actividad de Roaccutan. En este estudio, la administración oral de 4-oxo-isotretinoína no afectó a las concentraciones endógenas de isotretinoína ni de tretinoína, lo que sugiere que la actividad de la 4-oxo-isotretinoína está mediada por la 4-oxo-tretinoína.

Dado que la isotretinoína y la tretinoína (ácido holo-*trans*-retinoico) se convierten una en la otra de forma reversible, el metabolismo de la tretinoína está estrechamente relacionado con el de la isotretinoína. Se han obtenido indicios del metabolismo presistémico de la isotretinoína en un estudio clínico realizado en 10 voluntarios. Se ha calculado que el 20-30 % de cada dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización. Puede suponerse a partir de estudios en perros que el metabolismo presistémico también desempeña una función considerable en el ser humano.

Los estudios de metabolismo *in vitro* han demostrado que en la conversión de la isotretinoína en 4-oxo-isotretinoína y de la tretinoína en 4-oxo-tretinoína intervienen varias enzimas del citocromo P-450. Ninguna de las isoformas individuales parece desempeñar un papel predominante en este sentido. Dada la variada participación de las enzimas del citocromo P-450, no cabe esperar interacciones con la isotretinoína y sus metabolitos.

Eliminación

Tras la administración oral de isotretinoína radiomarcada, se recuperaron fracciones aproximadamente equivalentes de la dosis en la orina y las heces. La semivida de eliminación terminal media del fármaco inalterado tras la administración oral de isotretinoína en los pacientes con acné es de 19 horas.

La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es más prolongada, con un valor medio de 29 horas.

La isotretinoína es un retinoide natural. Las concentraciones del retinoide endógeno se alcanzan unas dos semanas después del final del tratamiento con Roaccutan.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que la isotretinoína está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática, se dispone de poca información sobre la cinética de la isotretinoína en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no reduce significativamente la depuración plasmática de la isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis

La isotretinoína no es mutágena en experimentos in vitro ni en estudios in vivo con animales.

Carcinogénesis

Los estudios de isotretinoína en ratas no revelaron propiedades carcinógenas de la isotretinoína.

Toxicidad para la reproducción

Al igual que otros derivados de la vitamina A, la isotretinoína es teratógena y embriotóxica en estudios con animales (ver Contraindicaciones, Advertencias especiales y precauciones de uso y Posología y modo de administración - Instrucciones posológicas especiales).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Las cápsulas de Roaccutan que no se hayan utilizado una vez finalizado el tratamiento o cuando llegue la fecha de caducidad deberán devolverse en su envase original al lugar de suministro (médico o farmacéutico) para su correcta eliminación.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de abril de 2023.