

Roacnetán®

Isotretinoína

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Retinoide para el tratamiento sistémico del acné.

1.2 Forma farmacéutica

Cápsulas blandas: 10 mg y 20 mg.

1.3 Vía de administración

Oral.

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: isotretinoína; ácido 13-cis retinoico.

Excipientes:

Contenido de las cápsulas:

Cera de abeja amarilla;

Aceite de soja refinado;

Aceite de soja hidrogenado;

Aceite de soja parcialmente hidrogenado.

Cubierta de las cápsulas:

Gelatina;

Glicerol 85%;

Karion 83, que contiene sorbitol, manitol, almidón hidrolizado hidrogenado;

Dióxido de titanio (E171);

Óxido de hierro rojo (E172);

Tinta de impresión seca:

Goma laca modificada;

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de acné en sus formas severas, en aquellos pacientes que no respondan a otros tratamientos.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.2 Posología y modo de administración

Dosis habitual

Sólo deben recetar Roacnetán los médicos que tengan experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado al tratamiento con isotretinoína. Los pacientes, tanto mujeres como varones, recibirán una copia del Folleto de información para el paciente (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

La respuesta terapéutica a Roacnetán y sus acontecimientos adversos dependen de la dosis y varían de un paciente a otro, por lo que es necesario el ajuste individual de la dosis durante el tratamiento. Se comenzará el tratamiento con Roacnetán con 0,5 mg/día. En la mayoría de los pacientes, la dosis diaria es de 0,5-1,0 mg/kg. Los pacientes que padezcan una enfermedad muy grave o acné en el tronco pueden necesitar dosis diarias mayores, hasta de 2,0 mg/kg.

Las cápsulas se tomarán con las comidas, una o dos veces al día.

Se ha documentado que una dosis terapéutica acumulada de 120-150 mg/kg por tratamiento aumenta las tasas de remisión y previene las recidivas. Por tanto, la duración del tratamiento varía en cada paciente en función de la dosis diaria. A menudo se logra la remisión completa del acné con un ciclo terapéutico de 16-24 semanas. En pacientes que muestran una intolerancia grave a la dosis recomendada, se mantendrá el tratamiento con una dosis menor, aumentando en consecuencia la duración del tratamiento.

En la mayoría de los pacientes, el acné desaparece por completo con un solo ciclo de tratamiento. En caso de que se produzca una recidiva confirmada, se administrará un nuevo ciclo de tratamiento con Roacnetán con la misma dosis diaria y la misma dosis terapéutica acumulada que se administró previamente. Dado que la mejoría adicional del acné puede observarse hasta 8 semanas después de la conclusión del tratamiento, no se iniciará un nuevo ciclo hasta que haya transcurrido dicho periodo.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave se iniciará el tratamiento con una dosis menor (por ejemplo, 10 mg/día). Luego se incrementará la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (v. 2.5.4. Insuficiencia renal).

Tratamiento Tópico concomitante

No conviene administrar a la vez otros agentes antiacneicos queratolíticos o exfoliativos. Tampoco están indicadas las radiaciones ultravioletas simultáneas. Se evitará la exposición al sol. En caso necesario, pueden emplearse adicionalmente preparados antiacneico suaves de uso tópico.

2.3 Contraindicaciones

Roacnetán está contraindicado en:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Mujeres con capacidad de procrear

- Mujeres con capacidad de procrear, a no ser que la paciente cumpla todos los requisitos del Programa de prevención del embarazo (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Mujeres embarazadas o lactantes

- Roacnetán está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o amamantando a un hijo (v. 2.5 Uso en poblaciones especiales).

Tetraciclinas

- Pacientes que reciban tratamiento concomitante con tetraciclinas (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Hipervitaminosis A

- Pacientes con hipervitaminosis A previa (v. 2.6 Reacciones adversas).

Hiperlipidemia

- Pacientes con concentraciones sanguíneas de lípidos excesivamente altas (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Hipersensibilidad

Roacnetán también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la isotretinoína o a cualquiera de los excipientes. Roacnetán contiene aceite de soja, aceite de soja parcialmente hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. En consecuencia, está contraindicado administrar Roacnetán a los pacientes alérgicos a la soja.

2.4 Advertencias y precauciones

- Este medicamento tiene alto riesgo de producir mal formaciones en el feto, no se debe administrar a mujeres embarazadas. Antes de administrar ese producto a una mujer en edad fértil se debe asegurar de que no está embarazada. Se debe señalar a la paciente que mientras este en tratamiento con este medicamento debe usar un método anticonceptivo eficaz, o dos métodos anticonceptivos simultáneos, desde un mes antes, durante y hasta un mes después de interrumpir la terapia. Es aconsejable realizar un test de embarazo mensualmente mientras esté en tratamiento.

- Este medicamento puede pasar a la leche materna, no se debe usar en mujeres que amamantan.

- Se ha reportado al Med Watch, FDA, intentos de suicidio o suicidio al uso de isotretinoína. Todos los pacientes tratados con isotretinoína deberían ser observados estrechamente para detectar pensamientos suicidas, tristeza, irritabilidad, impulsos agresivos, enojo, pérdida de interés en actividades que usualmente son gratificantes, somnolencia o insomnio, cambios de peso o apetito, disminución en rendimiento e actividades escolares o de trabajo, problemas de concentración, psicosis, agresión. Se debe interrumpir el tratamiento si los pacientes muestran cualquiera de estos síntomas. La

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

interrupción del tratamiento puede no ser una medida suficiente, los pacientes debe ser controlados en el periodo posterior a la interrupción del tratamiento.

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Roacnetán es **TERATÓGENO**.

Si una paciente se queda embarazada mientras toma Roacnetán —en cualquier dosis e incluso durante un periodo breve—, existe un riesgo extremadamente alto de que su hijo sufra malformaciones. Todos los fetos expuestos pueden resultar afectados.

Está contraindicado el tratamiento con Roacnetán en mujeres con capacidad de procrear, a no ser que cumplan todas las condiciones del Programa de prevención del embarazo.

Se debe informar a las pacientes sobre la prevención del embarazo, tanto de palabra como por escrito.

Programa de prevención del embarazo

Para la paciente son de cumplimiento imprescindible los puntos siguientes:

- Conoce el riesgo de teratogenia.
- Es fiable en cuanto al conocimiento de las instrucciones y su aplicación.
- Es informada por el médico de los riesgos que corre si se queda embarazada durante el tratamiento con Roacnetán y hasta un mes después de su suspensión.
- Entiende y acepta la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción desde un mes antes de comenzar el tratamiento con Roacnetán, durante el mismo y hasta un mes después de concluido. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo, pero son preferibles dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera.
- Cuenta con una prueba de embarazo fiable con resultado negativo realizada en los 11 días previos al inicio de tratamiento. La paciente debe aceptar el someterse a pruebas de embarazo durante el tratamiento y hasta 5 semanas después de la conclusión de éste.
- No debe iniciar el tratamiento con Roacnetán hasta el segundo o tercer día del siguiente periodo menstrual normal.
- Se le ha de advertir de los posibles fallos del programa anticonceptivo.
- Comprende la necesidad de un seguimiento riguroso, con periodicidad mensual.
- Se le ha informado y conoce las posibles consecuencias del embarazo, y entiende la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo.
- Incluso aunque tenga amenorrea, debe seguir todas las recomendaciones sobre la anticoncepción eficaz.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- Si se realizara un nuevo tratamiento por recidiva, se adoptarán las mismas medidas anticonceptivas eficaces, de forma ininterrumpida, desde un mes antes del tratamiento con Roacnetán, durante el mismo y hasta un mes después de su conclusión. Asimismo, se realizarán las mismas pruebas de embarazo fiables.
- La paciente debe entender totalmente las precauciones y confirmar su disposición a adoptar medidas anticonceptivas fiables, tal y como se le hayan explicado.
- Debe utilizar y ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces obligatorias.

Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no sean sexualmente activas en el momento del tratamiento, a no ser que el médico considere que hay razones de peso para pensar que no existe riesgo de embarazo. Incluso a las pacientes que normalmente no emplean métodos anticonceptivos por tener antecedentes de esterilidad (excepto en caso de histerectomía) o que aleguen la ausencia de actividad sexual, se les debe recomendar que utilicen medidas anticonceptivas eficaces mientras toman Roacnetán, según las pautas ya indicadas.

El médico debe comprobar que:

- La paciente tiene una forma grave de acné (acné nodular o conglobado, o acné que pueda producir cicatrices permanentes) o acné que no haya respondido a los tratamientos convencionales con antimicrobianos sistémicos y tratamiento tópico.
- Se obtienen resultados negativos en las pruebas de embarazo realizadas antes del tratamiento, durante el mismo y 5 semanas después de su conclusión. Se deben registrar las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo.
- La paciente ha utilizado al menos uno y preferiblemente dos métodos anticonceptivos eficaces, incluido un método de barrera, al menos desde un mes antes del inicio del tratamiento, y que sigue un programa anticonceptivo eficaz durante el periodo de tratamiento y al menos hasta un mes después de la suspensión del mismo.
- La paciente cumple las condiciones de prevención del embarazo ya indicadas, incluida la confirmación de que cuenta con el grado de comprensión adecuado.
- La paciente acepta las condiciones antedichas.

Si, pese a seguir estas precauciones, se produjera el embarazo durante el tratamiento con Roacnetán o durante el mes siguiente a la conclusión del mismo, existe gran riesgo de malformaciones fetales muy graves (que afectan particularmente al sistema nervioso central, el corazón y los grandes vasos). También aumenta el riesgo de aborto espontáneo. Si la paciente quedara embarazada, el médico hablará con ella sobre la conveniencia de proseguir el embarazo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- **Anticoncepción**

- Se debe dar información exhaustiva a las pacientes sobre la prevención del embarazo; si no están usando métodos anticonceptivos eficaces, es preciso derivarlas para que reciban asesoramiento sobre los métodos anticonceptivos.
- Un requisito mínimo es que las pacientes que tengan riesgo de embarazo utilicen al menos un método anticonceptivo eficaz. Preferiblemente, la paciente usará dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Se mantendrá la anticoncepción al menos durante un periodo de un mes después de suspender el tratamiento con Roacnetán, incluso en el caso de pacientes con amenorrea.

- **Pruebas de embarazo**

- Conforme a las prácticas locales, se recomienda realizar pruebas de embarazo bajo supervisión médica, que tengan una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, en los tres primeros días del ciclo menstrual, de la siguiente manera:
 - *Antes de iniciar el tratamiento:*
 - Para descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar la anticoncepción, se aconseja hacer una prueba de embarazo bajo supervisión médica y registrar la fecha en que se realizó y su resultado. En pacientes que no tengan menstruaciones regulares, el momento de realización de esta prueba de embarazo debe ajustarse a la actividad sexual de la paciente y se realizará aproximadamente tres semanas después de la última relación sexual que haya tenido la paciente sin protección anticonceptiva. El médico informará a la paciente sobre los métodos anticonceptivos.
 - También se realizará durante la consulta una prueba de embarazo supervisada médicamente cuando se recete Roacnetán o en los 3 días previos a esta visita, y se retrasará hasta que la paciente haya seguido un programa de anticoncepción eficaz durante al menos un mes. La prueba confirmará que la paciente no está embarazada cuando inicie el tratamiento con Roacnetán.
 - *Visitas de seguimiento:*
 - Se concertarán visitas de seguimiento cada 28 días. Se determinará la necesidad de realizar repetidas pruebas de embarazo bajo supervisión médica cada mes conforme a las prácticas locales, teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (menstruaciones anormales, faltas o amenorrea). Cuando esté indicado, se realizará una prueba de embarazo de seguimiento

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

en el día de la visita en que se haga la prescripción o en los tres días previos a la misma.

- *Fin del tratamiento:*
 - Cinco semanas después de concluir el tratamiento, las pacientes deben someterse a una prueba final para descartar el embarazo.

El farmacéutico debe cerciorarse de que:

- Las recetas de Roacnetán para mujeres con capacidad de procrear deben limitarse a 30 días de tratamiento, y para continuar el tratamiento es necesaria una nueva receta. Lo ideal sería que la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación de Roacnetán se realicen el mismo día.
- La dispensación de Roacnetán tendrá lugar como máximo siete días después de la prescripción.

Material de apoyo

Para ayudar a médicos, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a Roacnetán, el fabricante proporciona un Programa de prevención del embarazo (que debe ser aprobado localmente), que consiste en el material señalado a continuación para reforzar las advertencias sobre la teratogenia del fármaco y destacar la necesidad obligatoria de anticoncepción fiable en mujeres con capacidad de procrear:

Para los médicos:

- Guía para la prescripción de Roacnetán a mujeres
- Lista de comprobación para la prescripción a mujeres
- Formulario de información y consentimiento para las pacientes

Para los pacientes:

- Folleto de información para los pacientes
- Anticoncepción: datos que debe conocer

Para los farmacéuticos:

- Guía para la dispensación de Roacnetán

El médico dará a todos los pacientes, tanto varones como mujeres, información completa sobre el riesgo de teratogenia y las medidas estrictas de prevención del embarazo, tal como se especifica en el Programa de prevención del embarazo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Pacientes varones:

Los datos disponibles indican que el nivel de exposición materna al semen y al líquido seminal de los pacientes que reciben Roacnetán no tiene suficiente magnitud para asociarse a los efectos teratógenos de Roacnetán.

Se recordará a los pacientes varones que no deben compartir su medicación con nadie, en particular con ninguna mujer.

Precauciones adicionales

Las formulaciones con microdosis de progesterona (minipíldoras) pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con Roacnetán.

Se debe indicar a los pacientes que nunca den Roacnetán a ninguna otra persona y que, cuando concluyan el tratamiento, lleven al farmacéutico las cápsulas que no hayan utilizado.

Los pacientes evitarán la donación de sangre durante el tratamiento y hasta un mes después de la suspensión de Roacnetán, para impedir cualquier exposición accidental y el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión.

Trastornos psiquiátricos

Se han descrito casos de depresión, síntomas psicóticos y, en raras ocasiones, intentos de suicidio y suicidio en pacientes tratados con Roacnetán (v. 2.6 Reacciones adversas). No se ha demostrado que exista una relación causal para estos acontecimientos. Se prestará especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión y se controlará en todos los pacientes la aparición de signos depresivos; si fuera preciso, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento adecuado. Sin embargo, es posible que la suspensión de Roacnetán no alivie los síntomas y, por tanto, puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En ocasiones se observa un empeoramiento agudo del acné durante el periodo inicial, pero remite con el tratamiento continuado, en general en 7-10 días, y no suele requerir un ajuste de la dosis.

Se evitará la exposición a la luz solar intensa o a los rayos ultravioleta. Cuando sea necesario, se utilizará un protector solar que tenga un factor de protección solar de al menos 15.

Se evitará la dermoabrasión química agresiva y el tratamiento cutáneo con láser en pacientes que reciban Roacnetán hasta 5-6 meses después de la conclusión del tratamiento, debido al riesgo de que aparezcan cicatrices hipertróficas en zonas atípicas y, en raras ocasiones, hiperpigmentación o hipopigmentación en las zonas tratadas. Los pacientes evitarán la depilación a la cera durante el tratamiento con Roacnetán y al menos durante un periodo de 6 meses después de su conclusión, dada la posibilidad de que se produzca descamación epidérmica, cicatrices o dermatitis.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Asimismo, se evitará la administración concomitante de Roacnetán con queratolíticos tópicos o fármacos antiacnéicos exfoliantes, ya que puede aumentar la irritación local.

Se recomendará a los pacientes que desde el inicio del tratamiento usen un ungüento o crema hidratante, así como un protector labial, ya que es probable que Roacnetán produzca sequedad de piel y labios.

Tras la comercialización se han descrito casos de fuertes reacciones cutáneas (por ejemplo: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) asociadas al uso de Roacnetán. Estos episodios pueden ser graves y conducir a la muerte, reacciones potencialmente mortales, la hospitalización o discapacidad. Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones cutáneas intensas y retirar Roacnetán si estima adecuado.

Trastornos oculares

Se puede producir sequedad ocular, opacidades corneales, reducción de la visión nocturna, queratitis, blefaritis y conjuntivitis, que suelen desaparecer después de interrumpir el tratamiento. Para mejorar la sequedad ocular se puede aplicar un ungüento lubricante o lágrimas artificiales. Dada la posibilidad de aparición de queratitis, se controlará a los pacientes que sufran sequedad ocular. Se remitirá al especialista a aquellos pacientes que padezcan trastornos visuales, a fin de que se sometan a una exploración oftalmológica, y se planteará la suspensión del tratamiento. Puede producirse intolerancia a las lentes de contacto, por lo que es posible que durante el tratamiento el paciente deba usar gafas.

Durante el tratamiento con Roacnetán se ha observado reducción de la visión nocturna, que en raras ocasiones ha persistido después de suspender la administración (v. 2.6 Reacciones adversas). Dado que en algunos casos el inicio fue repentino, se debe advertir a los pacientes que es posible que surja este problema y que actúen con precaución cuando conduzcan o manejen cualquier tipo de máquina de noche. Se vigilarán estrechamente los problemas visuales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Puede producirse mialgias, artralgias y elevación de la creatina-cinasa sérica, que pueden asociarse a una reducción de la tolerabilidad del ejercicio intenso (v. 2.6 Reacciones adversas).

Tras varios años de administración en altas dosis para tratar trastornos de la queratinización, se pueden producir cambios óseos, como cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis y calcificaciones de tendones y ligamentos. En general, la dosis, la duración del tratamiento y la dosis acumulada total en estos pacientes superó con mucho las recomendadas para el tratamiento del acné. Por consiguiente, en todos los pacientes se evaluará minuciosamente la relación entre riesgos y beneficios.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han registrado casos raros de hipertensión intracraneal benigna (seudotumor cerebral), en algunos de los cuales se estaban utilizando concomitantemente tetraciclinas (v. 2.4.3

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal benigna son: cefalea, náuseas y vómitos, trastornos visuales y edema de papila. Los pacientes que sufran hipertensión intracraneal benigna interrumpirán de inmediato la administración de Roacnetán.

Por consiguiente, se evitará el tratamiento concomitante con tetraciclinas.

Trastornos hepatobiliares

Se analizará la función del hígado o las enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento y un mes después de haberlo iniciado, y posteriormente con periodicidad trimestral, a no ser que esté indicado clínicamente un control más frecuente. Se han registrado aumentos transitorios y reversibles de las aminotransferasas hepáticas. En muchos casos, estos cambios se encontraban dentro del intervalo normal y los valores recuperaron las cifras iniciales durante el tratamiento. Sin embargo, cuando las concentraciones de aminotransferasas superen los valores normales, puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Metabolismo lipídico

También se analizará la lipidemia (en ayunas), un mes después del inicio del tratamiento y posteriormente con periodicidad trimestral a no ser que desde el punto de vista clínico esté indicado un control más frecuente. Las concentraciones séricas de lípidos suelen normalizarse si se reduce la dosis o se interrumpe el tratamiento. Las alteraciones de la lipidemia también pueden resolverse mediante medidas dietéticas.

Se recomienda controlar cualquier hipertrigliceridemia clínicamente significativa, ya que los valores superiores a 800 mg/dl o 9 mmol/l se asocian a veces a pancreatitis aguda, potencialmente mortal (v. 2.6 Reacciones adversas). En consecuencia, se suspenderá la administración de Roacnetán en caso de hipertrigliceridemia importante o síntomas de pancreatitis.

Trastornos gastrointestinales

Roacnetán se ha asociado a enteropatías inflamatorias (incluida la ileítis regional) en pacientes que carecían de antecedentes de trastornos intestinales. Se interrumpirá de inmediato el tratamiento con Roacnetán si el paciente sufre una diarrea grave (hemorrágica).

Reacciones alérgicas

Rara vez se han descrito reacciones anafilácticas, y sólo tras exposición previa a retinoides tópicos. Las reacciones cutáneas de tipo alérgico son infrecuentes. Se han notificado casos graves de vasculitis alérgica, generalmente con púrpura (hematomas y manchas rojas) de las extremidades y afectación extracutánea. En caso de reacciones alérgicas importantes es preciso interrumpir el tratamiento y realizar una monitorización meticulosa.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Pacientes de alto riesgo

En pacientes de alto riesgo que padezcan enfermedades cardiometabólicas (p. ej. diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo lipídico) y sigan tratamiento con Roacnetán, puede ser necesario hacer controles más frecuentes de la lipidemia o la glucemia.

En caso de diabetes, confirmada o presunta, se recomienda determinar con frecuencia la glucemia. Se ha descrito elevaciones de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento con Roacnetán.

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han registrado casos de reducción de la visión nocturna durante el tratamiento con Roacnetán y después de su suspensión. Dado que en algunas ocasiones el inicio fue repentino, se debe advertir a los pacientes que este problema puede presentarse y que actúen con precaución cuando conduzcan o utilicen cualquier tipo de máquina de noche (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se evitará el tratamiento concomitante con Roacnetán y vitamina A, ya que pueden intensificarse los síntomas de hipervitaminosis A.

Se han registrado casos raros de hipertensión intracraneal benigna (seudotumor cerebral), en algunos de los cuales se estaba administrando simultáneamente tetraciclinas. Por tanto, se evitará el tratamiento concomitante con tetraciclinas (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

El embarazo es una contraindicación absoluta del tratamiento con Roacnetán. Si se produjera el embarazo pese a tomar precauciones durante el tratamiento con Roacnetán o en el mes posterior a su conclusión, existe gran riesgo de malformaciones fetales graves y muy graves.

Las malformaciones fetales asociadas a la exposición a Roacnetán son: anomalías del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones o anomalías cerebelosas, microcefalia), dismorfia facial, paladar hendido, anomalías del oído externo (ausencia de oído externo, conducto auditivo externo ausente o pequeño), anomalías oculares (microftalmía), anomalías cardiovasculares (malformaciones conotruncuales, como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, defectos del tabique), anomalías del timo y de las glándulas paratiroides. También aumenta la incidencia de aborto espontáneo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Si una mujer tratada con Roacnetán quedara embarazada, se interrumpirá el tratamiento y se remitirá a la paciente a un médico que esté especializado o tenga experiencia en teratología, a fin de que realice una evaluación y preste asesoramiento.

2.5.2 Lactancia

Roacnetán es muy lipófilo, por lo que es muy probable que pase a la leche materna. Dados los posibles efectos secundarios, está contraindicado el uso de Roacnetán en mujeres lactantes.

2.5.3 Uso en pediatría

No se ha estudiado el uso de Roacnetán en niños menores de 12 años.

2.5.4 Insuficiencia renal

Ni una insuficiencia renal grave ni el fracaso renal afectan a la farmacocinética de la isotretinoína. Por tanto, se puede administrar Roacnetán a pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda comenzar con una dosis baja y aumentarla progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

2.5.5 Insuficiencia hepática

Véase 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Estudios Clínicos

Algunos efectos secundarios asociados al uso de Roacnetán son proporcionales a la dosis. Con la posología recomendada, la relación de riesgos y beneficios suele ser aceptable si se considera la gravedad de la enfermedad. En general, los efectos secundarios son reversibles después de modificar la dosis o interrumpir la administración del fármaco, aunque algunos persisten después de suspender el tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas reflejan la experiencia obtenida en los estudios de investigación de Roacnetán y la experiencia poscomercialización. No se conoce la relación de algunos de estos acontecimientos con el tratamiento con Roacnetán. Muchos de los efectos secundarios y de las reacciones adversas que se observan en los pacientes que reciben Roacnetán son muy similares a los descritos en pacientes que toman dosis muy altas de vitamina A (sequedad de piel y mucosas de, por ejemplo, labios, fosas nasales y ojos).

Síntomas asociados a la hipervitaminosis A

Los efectos secundarios registrados con mayor frecuencia con Roacnetán son: sequedad de piel y de mucosas de, por ejemplo, labios (queilitis), mucosa nasal (epistaxis), faringe (ronquera) y ojos (conjuntivitis, opacidades corneales reversibles e intolerancia a las lentes de contacto).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos de piel y faneras

Exantema, prurito, eritema o dermatitis facial, hypersudación, granuloma piógeno, paroniquia, onicodistrofia, formación excesiva de tejido de granulación, cabello ralo persistente, alopecia reversible, acné fulminante, hirsutismo, hiperpigmentación, fotosensibilidad, reacciones fotoalérgicas, fragilidad cutánea. Al comienzo del tratamiento se puede producir una exacerbación del acné que persiste algunas semanas.

Trastornos del aparato locomotor

Mialgias (dolores musculares) con elevación o no de la CPK sérica (v 2.4 Advertencias y precauciones), artralgia (dolor articular), hiperostosis, artritis, calcificación de ligamentos y tendones y otras alteraciones óseas, disminución de la densidad ósea, dolor de espalda, fusión prematura de las epífisis, tendinitis.

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central

Trastornos conductuales, depresión (v. 2.4 Advertencias y precauciones), intento de suicidio, suicidio, cefalea, hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral), convulsiones. Aunque no se ha establecido una relación causal, es preciso prestar atención especial a los pacientes con antecedentes de depresión. Se vigilará la aparición de signos depresivos en todos los pacientes y, si fuera necesario, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento apropiado.

Trastornos de los órganos de los sentidos

Se han descrito casos de alteraciones visuales, fotofobia, dificultad de adaptación a la oscuridad (disminución de la visión nocturna), en raras ocasiones discromatopsia (reversible tras suspender el tratamiento), cataratas, queratitis, visión borrosa, blefaritis, conjuntivitis, irritación ocular, edema de papila como signo de hipertensión intracraneal benigna, e hipoacusia para ciertas frecuencias.

Trastornos gastrointestinales

Se han registrado casos de náuseas, diarrea grave, enteropatía inflamatoria, como colitis, ileítis y hemorragias. Los pacientes tratados con Roacnetán, especialmente los que presentan hipertrigliceridemia, tienen riesgo de sufrir pancreatitis. En raras ocasiones se han notificado casos de pancreatitis mortal (v.2.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos hepatobiliares

Aumentos transitorios y reversibles de las aminotransferasas hepáticas, algunos casos de hepatitis.

En muchos de esos casos, los cambios se encontraban dentro del intervalo normal y los valores recuperaron las cifras iniciales durante el tratamiento. Sin embargo, en otras ocasiones ha sido necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con Roacnetán.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos respiratorios

Se han notificado raros casos de broncoespasmo, a veces en pacientes con antecedentes de asma.

Trastornos hemáticos

Leucocitopenia, neutrocitopenia, trastornos de los parámetros eritrocíticos (eritrocitopenia y disminución del hematócrito, elevación de la velocidad de sedimentación), trombocitosis o trombocitopenia, anemia.

Alteraciones analíticas

Aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, disminución de la HDL e hiperuricemia. Se han notificado casos raros de hiperglucemia y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos de los mecanismos de defensa

(Infecciones)

Infecciones locales o generales por microorganismos grampositivos (*Staphylococcus aureus*).

Otras reacciones

Linfadenopatía, hematuria y proteinuria, vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica), reacciones alérgicas, hipersensibilidad general, glomerulonefritis.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Tras la comercialización se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociados a Roacnetán (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Particularmente entre personas que llevan a cabo una actividad física intensa se han notificado casos graves de rabdomiólisis, que con frecuencia requirieron hospitalización y algunos casos tuvieron desenlace fatal.

2.7 Sobredosis

Pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosis. El lavado de estómago puede estar indicado en las primeras horas posteriores a la sobredosis.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

La isotretinoína, principio activo de Roacnetán, es un estereoisómero del ácido holo-trans-retinoico (tretinoína). Aún no se conoce en detalle el mecanismo de acción de Roacnetán, pero se ha observado que la mejoría clínica del acné grave se asocia a una reducción de la actividad de las glándulas sebáceas y a una disminución de su tamaño, comprobada histológicamente. Se ha demostrado que la isotretinoína tiene efecto antiinflamatorio dérmico.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

La hiperqueratosis del revestimiento epitelial del folículo pilosebáceo provoca la eliminación de queratinocitos hacia el conducto excretor y el bloqueo de éste por la queratina y el exceso de sebo. Como consecuencia de ello, se forma un comedón y, finalmente, una lesión inflamatoria. Roacnetán inhibe la proliferación de los sebocitos y parece actuar en el acné reajustando el programa ordenado de diferenciación. El sebo es el sustrato principal para la multiplicación de *Propionibacterium acnes*, de modo que una disminución de la síntesis de sebo inhibe la colonización bacteriana del conducto excretor.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la isotretinoína y de sus metabolitos es lineal, por lo que se pueden predecir las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento a partir de los datos obtenidos tras administrar una sola dosis. Esta propiedad explica también en parte que la isotretinoína no induzca la actividad de las enzimas hepáticas encargadas del metabolismo de fármacos.

3.2.1 Absorción

La absorción gastrointestinal de la isotretinoína es variable; no se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la isotretinoína, dado que no se dispone de una formulación intravenosa para uso humano. Sin embargo, la extrapolación a partir de estudios realizados en perros indica que la biodisponibilidad general es reducida y variable. En pacientes con acné, en estado de equilibrio, se observaron concentraciones sanguíneas máximas ($C_{máx}$) de 310 ng/ml (intervalo: 188-473 ng/ml) 2-4 horas después de la administración de 80 mg/día de isotretinoína en ayunas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son aproximadamente 1,7 veces mayores que las concentraciones sanguíneas, dada la escasa penetración de la isotretinoína en los eritrocitos.

Cuando se administra la isotretinoína con alimentos, su biodisponibilidad es dos veces mayor que en ayunas.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3.2.2 Distribución

La isotretinoína se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina ($\geq 99,9\%$), por lo que la fracción libre (farmacológicamente activa) de isotretinoína es menor del 0,1% para un amplio intervalo de concentraciones terapéuticas.

En el hombre no se ha determinado el volumen de distribución de la isotretinoína, ya que no se dispone de una formulación intravenosa de isotretinoína para uso en el ser humano.

Las concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio ($C_{\text{mín, eq}}$) de isotretinoína en pacientes con acné grave tratados con 40 mg dos veces al día fueron de 120-200 ng/ml; la concentración de 4-oxo-isotretinoína en estos pacientes fue 2-5 veces mayor que la concentración de isotretinoína. En el ser humano, apenas se dispone de información sobre la distribución de la isotretinoína en los tejidos. Las concentraciones de isotretinoína en la epidermis son sólo la mitad de las concentraciones séricas.

3.2.3 Metabolismo

Tras la administración oral de isotretinoína, se han identificado tres metabolitos principales en el plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ácido holo-trans-retinoico) y 4-oxo-tretinoína. El principal de ellos es la 4-oxo-isotretinoína, que en estado de equilibrio alcanza concentraciones plasmáticas 2,5 veces mayores que las del fármaco original. Se han detectado otros metabolitos menores, como los glucurónidos, aunque todavía no han sido identificados completamente.

En varios ensayos *in vitro* se ha demostrado que los metabolitos de la isotretinoína tienen actividad biológica. Por consiguiente, los efectos clínicos observados en los pacientes podrían deberse a la actividad farmacológica de la isotretinoína y de sus metabolitos.

Dado que la isotretinoína y la tretinoína (ácido holo-trans-retinoico) se metabolizan de forma reversible (interconversión), el metabolismo de la tretinoína se relaciona con el de la isotretinoína. Se ha calculado que el 20-30% de una dosis de isotretinoína se metaboliza mediante isomerización.

La circulación enterohepática puede desempeñar una función importante en la farmacocinética de la isotretinoína en el ser humano.

En estudios de metabolismo *in vitro* se ha demostrado que varias enzimas del sistema del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de la isotretinoína a 4-oxo-isotretinoína y tretinoína. Ninguna isoforma concreta parece tener una función predominante. Roacnetán y sus metabolitos no afectan significativamente a la actividad del sistema del citocromo P450.

3.2.4 Eliminación

Tras la administración oral de isotretinoína radiomarcada se recuperan en orina y heces fracciones de la dosis aproximadamente equivalentes. En pacientes con acné, después de la administración por vía oral, la semivida de eliminación terminal del fármaco inalterado es por término medio de 19 horas. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es mayor, con un valor medio de 29 horas.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La isotretinoína es un retinoide fisiológico y las concentraciones de retinoide endógeno se alcanzan aproximadamente dos semanas después de concluir el tratamiento con Roacnetán.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que Roacnetán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática, la información sobre la farmacocinética de Roacnetán en esta población de pacientes es limitada.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Mutagenicidad

En los ensayos animales realizados *in vitro* e *in vivo*, no se ha demostrado que la isotretinoína tenga efectos mutágenos o carcinógenos, respectivamente.

3.3.2 Alteración de la fecundidad

La isotretinoína en dosis terapéuticas no afecta al número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides, ni pone en peligro la formación y el desarrollo del embrión fruto de varones tratados con isotretinoína.

3.3.3 Teratogenicidad

Como ocurre con otros derivados de la vitamina A, se ha demostrado en experimentos animales que la isotretinoína es teratogena y embriotóxica.

Dada la capacidad teratogena de la isotretinoína, su administración a mujeres en edad de procrear tiene consecuencias terapéuticas (v 2.3 Contraindicaciones, 2.4 Advertencias y precauciones y 2.5 Uso en poblaciones especiales).

3.3.4 Otros efectos

Toxicidad aguda

Se ha determinado la toxicidad aguda de la isotretinoína por vía oral en diversas especies animales. La DL₅₀ es aproximadamente de 2.000 mg/kg en el conejo, aproximadamente de 3.000 mg/kg en el ratón y superior a 4.000 mg/kg en la rata.

Toxicidad crónica

En un estudio realizado en ratas durante dos años (dosis de isotretinoína de 2, 8 y 32 mg/kg/día) se hallaron pruebas de caída parcial del pelo y elevación de la trigliceridemia en los grupos de la dosis más alta. La gama de efectos secundarios de la isotretinoína en los roedores se asemeja mucho a la de la vitamina A, pero no incluye las calcificaciones masivas de tejidos y órganos que se observan en las ratas tratadas con vitamina A. La isotretinoína no produjo los cambios de los hepatocitos que se observan con la vitamina A.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Todos los efectos secundarios del síndrome de hipervitaminosis A revirtieron espontáneamente tras la retirada de la isotretinoína. Incluso los animales de experimentación en mal estado general se recuperaron en gran medida en 1-2 semanas.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Blíster triplex

Consérvese en el envase original y manténgase el blíster en el embalaje externo de cartón para protegerlo de la humedad y la luz.

Blíster de aluminio

No conservar a temperatura superior a 30°C. Consérvese en el envase original para protegerlo de la humedad y la luz.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

Devuelva al farmacéutico las cápsulas de Roacnetán que no haya utilizado.

Medicamento: guárdese fuera de la vista y del alcance de los niños

4.3 Presentación

Cápsulas de 10 mg	30, 100
Cápsulas de 20 mg	30, 100

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de enero de 2013