

**Roaccutane®/ Roaccutan®**

Isotretinoína

Julio de 2018

---

**Categoría**

**1. DESCRIPCIÓN**

**1.1 Grupo terapéutico o farmacológico del fármaco**

Retinoide para el tratamiento sistémico del acné

Código ATC: D10BA01

**1.2 Forma farmacéutica**

*Cápsulas blandas:* 10 mg, 20 mg y 40 mg

**1.3 Vía de administración**

Oral

**1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad**

No procede.

**1.5 Composición cualitativa y cuantitativa**

*Principio activo:* isotretinoína; ácido 13-*cis* retinoico

*Excipientes:*

Cápsulas blandas de 10 mg

*Contenido de las cápsulas:* Aceite de soja, cera de abejas amarilla, aceite de soja hidrogenado y aceite de soja parcialmente hidrogenado.

*Cubierta capsular:* Gelatina, glicerol al 58%, sustancia seca de Karion 83 que contiene: sorbitol, manitol, almidón hidrolizado hidrogenado, dióxido de titanio 3 y óxido de hierro rojo 4.

Cápsulas blandas de 20 mg

*Contenido de las cápsulas:* Aceite de soja refinado, cera de abejas amarilla, aceite de soja hidrogenado y aceite de soja parcialmente hidrogenado.

*Cubierta capsular:* Gelatina, glicerol al 85%, sustancia seca de Karion 83 que contiene: sorbitol, manitol, almidón hidrolizado hidrogenado, dióxido de titanio y óxido de hierro.

## **2. DATOS CLÍNICOS**

### **2.1 Indicaciones terapéuticas**

Roaccutane está indicado en el tratamiento de formas graves de acné (acné nodular o conglobado o acné con riesgo de producir cicatrices permanentes) y en el acné que no responde al tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y al tratamiento tópico.

### **2.2 Posología y forma de administración**

Solo deben recetar Roaccutane médicos que tengan experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado al tratamiento con isotretinoína. A los pacientes, tanto mujeres como varones, se les debe dar una copia de la Tarjeta de información para el paciente (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

La respuesta terapéutica a Roaccutane y sus eventos 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 debe comenzar el tratamiento con Roaccutane con una dosis de 0,5 mg/kg/día. En la mayoría de los pacientes, la dosis diaria es de 0,5-1,0 mg/kg/día. 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 Roaccutane 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**

##### ***Insuficiencia renal***

En pacientes con insuficiencia renal grave se iniciará el tratamiento con Roaccutane 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*).

## **2.3 Contraindicaciones**

Roaccutane está contraindicado en:

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

- Roaccutane 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

- Pacientes con 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

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

## **2.4 Advertencias y precauciones**

### **2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Roaccutane es **TERATÓGENO**.

Si una paciente se queda embarazada mientras toma Roaccutane por vía oral —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.

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)**  
**CDS 6.0**

Está contraindicado el tratamiento con Roaccutane 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 Roaccutane y hasta un mes después de su conclusión.
- Entiende y acepta la necesidad de utilizar una anticoncepción eficaz desde un mes antes de comenzar el tratamiento con Roaccutane, durante el mismo y hasta un mes después de concluido. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo sumamente eficaz (es decir, una forma independiente del usuario) o dos formas complementarias de anticoncepción dependientes del usuario, incluido un método de barrera.
- Cuenta con una prueba de embarazo supervisada médicamente 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 concluirlo.
- No debe iniciar el tratamiento con Roaccutane 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.
- 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 Roaccutane, durante el mismo y hasta un mes después de su conclusión. Asimismo, se realizarán las mismas pruebas de embarazo fiables.

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)**  
**CDS 6.0**

- 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 Roaccutane, según las pautas ya indicadas.

***El médico debe comprobar que:***

- Se ha evaluado la posibilidad de embarazo en todas las pacientes.
- 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 comprende que tiene que utilizar constante y correctamente un método anticonceptivo sumamente eficaz (es decir, una forma independiente del usuario) o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario, incluido un método de barrera, al menos desde un mes antes del inicio del tratamiento, y que sigue un programa anticonceptivo eficaz durante todo el periodo de tratamiento y al menos hasta un mes después de su conclusión.
- 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 Roaccutane 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.

- **Anticoncepción**

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)**  
**CDS 6.0**

- 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 con capacidad de procrear utilicen al menos un método anticonceptivo sumamente eficaz (es decir, una forma independiente del usuario) o dos formas complementarias de anticoncepción dependientes del usuario, incluido un método de barrera. Se tiene que mantener la anticoncepción durante un periodo de al menos un mes después de suspender el tratamiento con Roaccutane, 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 las 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 3 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 Roaccutane 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 Roaccutane.

❖ *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

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)  
CDS 6.0**

(menstruaciones anormales, faltas o amenorrea). Cuando esté indicado, se realizará una prueba de embarazo de seguimiento 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 comprobar que:***

- Las recetas de Roaccutan 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 Roaccutane se realicen el mismo día.
- La dispensación de Roaccutane tendrá lugar el mismo día y sin que hayan transcurrido más de 7 días desde la fecha de la prescripción.

**Material de apoyo**

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

***Para los médicos:***

- Lista de comprobación del médico /Formulario de información y consentimiento para la prescripción a las pacientes

***Para los pacientes:***

- Tarjeta de información para el paciente

***Para los farmacéuticos:***

- Lista de comprobación del farmacéutico - Orientación para la dispensación de Roaccutane

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.

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)  
CDS 6.0**

***Pacientes varones:***

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

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 Roaccutane.

Se debe indicar a los pacientes que nunca den Roaccutane 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 Roaccutane, 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 Roaccutane (v. 2.6 *Reacciones adversas*). No se ha demostrado que exista una relación causal respecto a estos eventos. Se prestará especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión y se controlará en todos los pacientes la aparición de signos de depresión; si fuera preciso, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento adecuado. Sin embargo, es posible que la suspensión de Roaccutane 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 15 como mínimo.

Se evitará la dermoabrasión química agresiva y el tratamiento cutáneo con láser en pacientes que reciban Roaccutane y hasta 5-6 meses después de la conclusión del

## **Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)**

### **CDS 6.0**

tratamiento, debido al riesgo de que aparezcan cicatrices hipertróficas en zonas atípicas y, en más raras ocasiones, hiperpigmentación o hipopigmentación en las zonas tratadas. Los pacientes evitarán la depilación a la cera durante el tratamiento con Roaccutane 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.

Se evitará la administración concomitante de Roaccutane con queratolíticos o fármacos antiacnéicos exfoliantes tópicos, 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 Roaccutane 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 Roaccutane. Estos episodios pueden ser graves y conllevar la muerte, eventos potencialmente mortales, la hospitalización o discapacidad. Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones cutáneas intensas y retirar Roaccutane si considera justificado.

#### ***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 una pomada oftálmica 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 con Roaccutane. 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 Roaccutane 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 utilicen cualquier tipo de máquina de noche. Se vigilarán estrechamente los problemas visuales.

#### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

Pueden 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*).

## **Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780) CDS 6.0**

Tras varios años de administración en altas dosis para tratar trastornos de la queratinización, se pueden producir alteraciones óseas, 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 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Entre los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal benigna se encuentran los siguientes: cefalea, náuseas y vómitos, trastornos visuales y edema de papila. Los pacientes que sufran hipertensión intracraneal benigna interrumpirán de inmediato la administración de Roaccutane.

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 transaminasas 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 transaminasas superen los valores normales, puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

### ***Metabolismo lipídico***

También se debe analizar 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, que es potencialmente mortal (v. 2.6 *Reacciones adversas*). En consecuencia, se suspenderá la administración de Roaccutane en caso de hipertrigliceridemia no controlada o síntomas de pancreatitis.

## **Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780) CDS 6.0**

### ***Trastornos gastrointestinales***

Roaccutane 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 Roaccutane si el paciente sufre una diarrea grave (hemorrágica).

### ***Reacciones alérgicas***

Rara vez se han descrito reacciones anafilácticas, y solo 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.

### ***Pacientes de alto riesgo***

En pacientes de alto riesgo que presenten diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo lipídico y sigan tratamiento con Roaccutane, puede ser necesario hacer controles más frecuentes de la lipidemia o la glucemia.

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

## **2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco**

No procede.

## **2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se han registrado casos de reducción de la visión nocturna durante el tratamiento con Roaccutane 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*).

## **2.5 Uso en poblaciones especiales**

### **2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

#### ***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. V. 3.3.3 *Alteración de la fecundidad*.

## Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780) CDS 6.0

### *Pruebas de embarazo*

Las mujeres con capacidad de procrear deben someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Roaccutane, durante el mismo y hasta 5 semanas después de concluirlo. V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Programa de prevención del embarazo.*

### *Anticoncepción*

Roaccutane es teratógeno, por lo que las mujeres con capacidad de procrear deben cumplir el Programa de prevención del embarazo. V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Programa de prevención del embarazo.*

Las mujeres con capacidad de procrear deben utilizar al menos un método anticonceptivo sumamente eficaz (es decir, una forma independiente del usuario) o dos formas complementarias de anticoncepción dependientes del usuario. Se debe usar la anticoncepción durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo, y se debe mantener durante al menos 1 mes después de suspender el tratamiento con Roaccutane, incluso en el caso de las pacientes con amenorrea. V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Programa de prevención del embarazo.*

## **2.5.2 Embarazo**

**El embarazo es una contraindicación absoluta para el tratamiento con Roaccutane. Las mujeres con capacidad de procrear deben cumplir el Programa de prevención del embarazo. Si se produjera el embarazo durante el tratamiento con Roaccutane o en el mes posterior a su conclusión, existe gran riesgo de malformaciones fetales graves y muy graves.**

V. 2.3 *Contraindicaciones.*

### *Riesgos para el embrión o el feto en desarrollo*

Entre las malformaciones fetales asociadas a la exposición a Roaccutane se encuentran las siguientes: 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 (microftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones conotruncuales, como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, defectos del tabique), anomalías del timo y anomalías de las glándulas paratiroideas. También aumenta la incidencia de aborto espontáneo.

Si una mujer tratada con Roaccutane quedara embarazada, se interrumpirá el tratamiento y se remitirá a la paciente a un médico que esté especializado o tenga experiencia en teratología, para que la evalúe y asesore. V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Programa de prevención del embarazo.*

## **Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)**

### **CDS 6.0**

#### **Parto**

No procede.

#### **2.5.3 Lactancia**

Roaccutane 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 Roaccutane en mujeres lactantes.

#### **2.5.4 Uso en pediatría**

No se ha estudiado el uso de Roaccutane en pacientes pediátricos menores de 12 años.

#### **2.5.5 Uso en geriatría**

Sin texto.

#### **2.5.6 Insuficiencia renal**

Ni la insuficiencia renal grave ni el fracaso renal afectan a la farmacocinética de la isotretinoína. Por tanto, se puede administrar Roaccutane 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*).

#### **2.5.7 Insuficiencia hepática**

V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

### **2.6 Reacciones adversas**

#### **2.6.1 Ensayos clínicos**

##### ***Resumen del perfil de seguridad***

Algunos efectos secundarios asociados al uso de Roaccutane son proporcionales a la dosis. Con la posología recomendada, la relación entre 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 Roaccutane y la experiencia poscomercialización. No se conoce la relación de algunos de estos eventos con el tratamiento con Roaccutane. Muchos de los efectos secundarios y de las reacciones adversas que se observan en los pacientes que reciben Roaccutane 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).

## **Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780) CDS 6.0**

### ***Síntomas asociados a la hipervitaminosis A***

Los siguientes síntomas son las reacciones adversas que se notifican más frecuentemente con Roaccutane: sequedad de piel, sequedad de mucosas, por ejemplo, de los labios, queilitis, la mucosa nasal (epistaxis), la faringe (ronquera), los ojos (conjuntivitis, opacidades corneales reversibles e intolerancia a las lentes de contacto).

### ***Trastornos de piel y faneras***

Exantema, prurito, eritema o dermatitis facial sudoración, granuloma piógeno, paroniquia, onicodistrofia formación aumentada de tejido de granulación, adelgazamiento persistente del pelo, alopecia reversible, acné fulminante, hirsutismo, hiperpigmentación, fotosensibilidad, reacciones fotoalérgicas, fragilidad de la piel. Al comienzo del tratamiento se puede producir una exacerbación del acné que persiste algunas semanas.

### ***Trastornos musculoesqueléticos***

Mialgia (dolor muscular) con o sin elevación 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), crisis. Aunque no se ha establecido una relación causal, es preciso prestar atención especial a los pacientes con antecedentes de depresión y 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 aislados de trastornos visuales, fotofobia, dificultad de adaptación a la oscuridad (disminución de la visión nocturna), en raras ocasiones discromatopsia (reversible tras suspender el tratamiento), catarata lenticular, 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 hemorragia. Los pacientes tratados con Roaccutane, 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*).

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)  
CDS 6.0**

***Trastornos hepatobiliares***

Se han registrado aumentos transitorios y reversibles de las transaminasas hepáticas, algunos casos de hepatitis.

En muchos casos, estos 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 Roaccutane.

***Trastornos respiratorios***

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

***Trastornos hemáticos***

Leucopenia, neutropenia, trastornos de los parámetros eritrocíticos (como disminución de la cifra de eritrocitos y del hematocrito, elevación de la velocidad de sedimentación), aumento de la cifra de plaquetas o disminución de la cifra de plaquetas (trombocitopenia), anemia.

***Alteraciones analíticas***

Aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, disminución de la HDL, 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 resistencia***

***(Infecciones)***

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

***Otras reacciones***

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

***Alteraciones analíticas***

Sin texto.

**2.6.2 Experiencia poscomercialización**

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

## Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780) CDS 6.0

Se han notificado, sobre todo en pacientes que realizaban una actividad física intensa, casos graves de rabdomiólisis, que a menudo motivaron la hospitalización y en ocasiones tuvieron un desenlace mortal.

### Alteraciones analíticas

Sin texto.

### **2.7 Sobredosis**

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

### **2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se evitará el tratamiento concomitante con Roaccutane 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 estaban administrando simultáneamente tetraciclinas. Por tanto, se evitará el tratamiento concomitante con tetraciclinas (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

## **3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

### **3.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **3.1.1 Mecanismo de acción**

La isotretinoína, principio activo de Roaccutane, es un estereoisómero del ácido holo-trans-retinoico (tretinoína). Aún no se conoce en detalle el mecanismo exacto de acción de Roaccutane, 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. Además, se ha demostrado que la isotretinoína tiene efecto antiinflamatorio dérmico.

#### **3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia**

La hiperqueratinización del revestimiento epitelial del folículo pilosebáceo provoca la eliminación de queratinocitos hacia el conducto excretor y el bloqueo de este por la queratina y el exceso de sebo. Como consecuencia de ello, se forma un comedón y, finalmente, una lesión inflamatoria. Roaccutane 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.

### **3.1.3 Inmunogenicidad**

No procede.

## **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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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.

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

Las concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio ( $C_{min,eq}$ ) 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 solo 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

## **Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)**

### **CDS 6.0**

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. Roaccutane 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 de isotretinoína 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.

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

#### **3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**

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

### **3.3 Datos no clínicos sobre seguridad**

#### **3.3.1 Carcinogenicidad**

En ensayos animales realizados *in vitro* e *in vivo*, no se ha demostrado que la isotretinoína sea carcinógena.

#### **3.3.2 Genotoxicidad**

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

### **3.3.3 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.

### **3.3.4 Toxicidad para la función reproductora**

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

Dada la capacidad teratógena 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*).

### **3.3.5 Otros efectos**

#### ***Toxicidad aguda***

Se ha determinado la toxicidad aguda de la isotretinoína por vía oral en diversas especies animales. La DL<sub>50</sub> es aproximadamente de 2000 mg/kg en el conejo, aproximadamente de 3000 mg/kg en el ratón y superior a 4000 mg/kg en la rata.

#### ***Toxicidad crónica***

En un estudio realizado en ratas durante 2 años (dosis de isotretinoína de 2, 8 y 32 mg/kg/día) se hallaron pruebas de caída parcial del pelo y elevación de los triglicéridos en plasma 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.

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**

#### ***Blíster dúplex***

Consérvese en el envase original y manténgase el blíster dentro de su caja de cartón para protegerlo de la humedad y de la luz. No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

#### ***Blíster de aluminio***

Consérvese en el envase original para protegerlo de la humedad y de la luz.

***Periodo de validez:*** Conforme al registro local.

**Roaccutane/ Roaccutan (Ro 04-3780)  
CDS 6.0**

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

**4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación**

*Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados*

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

Devuélvanse al farmacéutico las cápsulas de Roaccutane que no se hayan utilizado.

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

**4.3 Presentaciones Comerciales**

Cápsulas blandas de 10 mg

Caja x 3 blíster x 10 cápsulas blandas c/u + inserto

Cápsulas blandas de 20 mg

Caja x 3 blíster x 10 cápsulas blandas c/u + inserto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Información de Julio 2018

Cápsulas blandas de 10 mg

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A, Basilea, Suiza, por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach Alemania.

Cápsulas blandas de 20 mg

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A, Basilea, Suiza, por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach Alemania.