

ANEXO I

**LISTA DE NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, PRESENTACIONES DEL
MEDICAMENTO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN, CARTONAJE Y FORMATOS, EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>País</u>	<u>Titular de la Autorización</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Acondicionamiento</u>	<u>Tamaño del envase</u>
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien	ROACCUTANE « Roche » ROACCUTANE « Roche »	10 mg 20 mg	Capsulas blandas Capsulas blandas	Oral Oral	Blister Blister	30, 100 30, 100
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane Roaccutane	10 mg 20 mg	Capsulas blandas Capsulas blandas	Oral Oral	Blister Blister	30,60 30, 60
Dinamarca	Hoffmann-La Roche & Co Basel, Schweiz	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Capsulas blandas Capsulas blandas	Oral Oral	Blister Blister	30, 50, 100 30, 50, 100
Finlandia	Roche Oy Sinimäentie 10 A FIN-02630 Espoo/Esbo, Finland	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Capsulas blandas Capsulas blandas	Oral Oral	Blister Blister	100 100
Francia	Roche 52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France	Roaccutane Roaccutane Roaccutane	5 mg 10 mg 20 mg	Capsulas blandas Capsulas blandas Capsulas blandas	Oral Oral Oral	Blister Blister Blister	30, 60 30, 60 30, 60
Alemania	Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Straße 1,	Roaccutan	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	50

Grecia	79639 Grenzach-Wyhlen	Roaccutan	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	50
	Roche Hellas S.A., Αλαμάνας 4 & Δελαφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική, Greece	ROACCUTAN	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
Irlanda	Roche Products Limited P.O. Box 8 Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Frasco de vidrio ambar Blister	100 56, 60
Italia	ROCHE S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano, Italy	ROACCUTAN	2.5 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30, 60
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugal	Roaccutan	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	20, 50
		Roaccutan	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	20, 50

España	Roche Farma S.A., c/ Josefa Valcárcel, nº 42, 28027 Madrid, Spain	Roacutan	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	50
		Roacutan	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	50
Los Países Bajos	Roche Nederland B.V., Nijverheidsweg 38, 3641 RR Mijdrecht, Nederland	Roaccutane	10 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
		Roaccutane	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	30
Reino Unido	Roche Products Limited 40 Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	56, 60
						Frasco de vidrio ambar	100
		Roaccutane	20 mg	Capsulas blandas	Oral	Blister	56, 60
						Frasco de vidrio ambar	100

<u>País</u>	<u>Titular de la Autorización</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Acondicionamiento</u>	<u>Tamaño del envase</u>
Islandia	F. Hoffmann La-Roche Ltd. Postfach CH-4002 Basel	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Capsulas blandas Capsulas blandas	Oral Oral	Blister Blister	50 50

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ROACCUTANE Y NOMBRES ASOCIADOS (Véase el Anexo I)

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico), principio activo de Roaccutane, es un compuesto retinoide y un derivado de la vitamina A. Roaccutane cápsulas es una formulación oral de isotretinoína utilizada para el tratamiento sistémico del acné. Como todos los retinoides, la isotretinoína es teratogena y está contraindicada en el embarazo para prevenir malformaciones congénitas.

Roaccutane está registrado en los Estados miembros de la Unión Europea (excepto en Suecia [y Noruega], donde el producto se vende con autorización especial) desde 1983. El motivo de la remisión con arreglo al artículo 30 relacionada con Roaccutane se debió al hecho de que Roaccutane no tiene el mismo RCP en todos los Estados miembros como consecuencia de decisiones nacionales divergentes.

Las secciones principales que tenían que armonizarse eran las de Indicaciones terapéuticas, Posología y método de administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Efectos secundarios.

Debido al elevado riesgo de malformaciones congénitas, el titular de la autorización de comercialización propuso un programa de gestión de riesgos armonizado para asegurar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas cuando inicien el tratamiento con Roaccutane ni se queden embarazadas durante el tratamiento con Roaccutane y hasta por lo menos un mes después de concluir el tratamiento.

▪ Cuestiones relativas a la calidad

No se identificaron problemas significativos relacionados con la calidad. Se armonizaron las características farmacéuticas recogidas en el RCP, excepto los apartados que debe introducir cada Estado miembro a escala nacional al aplicar el RCP armonizado (sección 6).

Se solicitó al titular de la autorización de comercialización que indicara las diferentes concentraciones y tamaños de envase disponibles de cara al programa de gestión de riesgos. La decisión sobre las diferentes concentraciones y tamaños de envase disponibles en la UE en el futuro dependerá del programa de gestión de riesgos que se adopte finalmente. Eso podrá hacerse en una segunda etapa, después del presente procedimiento de armonización.

▪ Cuestiones relativas a la eficacia

Aunque la eficacia del producto está demostrada, se plantearon dudas sobre las poblaciones susceptibles de tratamiento. El CPMP observó que la justificación como tratamiento de primera línea en el acné severo no se basaba en ensayos clínicos formales, sino en opiniones clínicas publicadas. Considerando que las indicaciones deben reflejar el perfil de riesgo y beneficio de la isotretinoína en la población destinataria, y en vista del riesgo de teratogénesis y otros efectos adversos graves asociados a la isotretinoína, el CPMP recomendó la indicación siguiente:

“Formas severas de acné (como acné nodular o conglobata o acné con riesgo de secuelas cicatriciales permanentes) resistente a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y tratamiento tópico”

En los adultos, el tratamiento con isotretinoína debe iniciarse con dosis de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a la isotretinoína y algunos de los efectos adversos son proporcionales a la dosis y varían de un paciente a otro. Ello exige ajustes individuales de la posología durante el tratamiento. En casi todos los pacientes, las dosis oscilan entre 0,5 y 1,0 mg/kg al día. Las tasas de remisión y recaída a largo plazo dependen más de la dosis total administrada que de la duración del tratamiento o de la dosis diaria. Se ha demostrado que no cabe esperar un beneficio adicional significativo con dosis terapéuticas acumuladas superiores a 120-150 mg/kg. La duración del tratamiento depende de la dosis diaria individual. En condiciones normales, un ciclo de 16-20 semanas suele ser suficiente para conseguir la remisión.

- Cuestiones relativas a la seguridad

El problema más significativo relacionado con la seguridad era la inclusión de recomendaciones en el Resumen de las Características del Producto para asegurar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas cuando inicien el tratamiento con isotretinoína ni se queden embarazadas durante el tratamiento con Roaccutane y hasta por lo menos un mes después de concluir el tratamiento, basándose en la propuesta del titular de la autorización de comercialización de un programa armonizado de prevención de embarazos.

A este respecto, el CPMP consideró lo siguiente:

- La isotretinoína (por vía oral) sólo debe prescribirse a mujeres en edad fértil que sigan las estrictas medidas de prevención del embarazo contempladas en el programa de prevención de embarazos propuesto por el titular de la autorización de comercialización. Esta precaución se extiende asimismo a las mujeres que no sean sexualmente activas en ese momento, salvo que el médico considere que hay razones fundadas para descartar el riesgo de embarazo.
- La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones siguientes:
 - La paciente presenta acné severo (como acné nodular o conglobata o acné con riesgo de secuelas cicatriciales permanentes) resistente a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y tratamiento tópico.
 - La paciente conoce el riesgo de teratogénesis.
 - La paciente entiende la necesidad de un seguimiento riguroso de periodicidad mensual.
 - La paciente entiende y acepta la necesidad de utilizar anticonceptivos eficaces de manera ininterrumpida desde un mes antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que dure el mismo y por lo menos hasta un mes después de su finalización. Debe utilizar por lo menos un método anticonceptivo, siendo preferible dos formas complementarias de anticoncepción, entre ellas un método de barrera.
 - Aún cuando presente amenorrea, la paciente debe seguir todas las instrucciones para una anticoncepción eficaz.
 - La paciente debe ser capaz de tomar medidas de anticoncepción eficaces.
 - La paciente ha sido informada y es consciente de las posibles consecuencias de quedarse embarazada y de la necesidad de consultar rápidamente al médico ante un posible embarazo.
 - La paciente comprende y acepta la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes, durante y 5 semanas después del tratamiento.
 - La paciente declara haber entendido los peligros y las precauciones necesarias que exige el tratamiento con isotretinoína.
- La isotretinoína sólo debe ser prescrita por un médico o bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración sistémica de retinoides para el tratamiento de acné severo y plenamente consciente de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de las necesidades de vigilancia.
- Todos los pacientes, varones y mujeres, deben recibir información completa sobre el riesgo de teratogénesis y las medidas estrictas de prevención del embarazo.
- A fin de ayudar a los médicos que prescriben el tratamiento, los farmacéuticos y los pacientes a prevenir la exposición fetal a isotretinoína, el titular de la autorización de comercialización proporcionará material educativo para reforzar las advertencias sobre los efectos teratogénicos de la isotretinoína, asesorar sobre anticoncepción antes del inicio del tratamiento y orientar sobre la necesidad de practicar pruebas de embarazo.
- La anticoncepción, las pruebas de embarazo y las visitas deben hacerse siguiendo las recomendaciones específicas contenidas en el Resumen de las Características del Producto.

- La prescripción de isotretinoína a mujeres en edad fértil debe limitarse a 30 días de tratamiento, necesitándose una nueva prescripción para continuar el tratamiento. En condiciones ideales, la prueba de embarazo, la extensión de la receta y la dispensación de isotretinoína deben hacerse el mismo día. La isotretinoína debe dispensarse en un intervalo máximo de 7 días desde la fecha de la prescripción.
- Debe instruirse a los pacientes para que nunca proporcionen este medicamento a otra persona y para que devuelvan las cápsulas no utilizadas al farmacéutico al final del tratamiento.
- Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes siguiente a la interrupción del mismo, debido al riesgo potencial que ello supondría para el feto de una mujer gestante receptora.
- El titular de la autorización de comercialización tiene que comprometerse a no proporcionar muestras gratuitas del producto.

Considerando que los principios generales del programa de prevención de embarazos tienen que incluirse en el RCP, pero que los detalles del mismo deben adaptarse a la legislación de cada país, el CPMP exigió al titular de la autorización de comercialización que determinase los detalles del programa de prevención de embarazos con las autoridades nacionales competentes y que dicho programa se ejecutase en el ámbito nacional. Este requisito se establece en un anexo al dictamen que lleva por título “Condiciones para la autorización de comercialización”.

Además, el titular de la autorización de comercialización tendrá que presentar informes periódicos de seguridad (PSUR) anuales. El titular de la autorización de comercialización debe remitir al CPMP, al Estado miembro de referencia y a los Estados miembros implicados un informe de los embarazos, que incluya un informe sobre su programa de prevención de embarazos y una evaluación integrada de la exposición durante el embarazo y sus resultados, cada 6 meses durante los 2 primeros años siguientes a la adopción de la Decisión de la Comisión Europea y una vez al año a partir de entonces. El informe debe proporcionar información sobre las medidas adoptadas para asegurar y evaluar la eficacia del programa de prevención de embarazos.

Además, el CPMP exigió que:

- La empresa remita al CPMP una revisión con propuestas para actualizar las secciones sobre advertencias y efectos adversos sobre trastornos psiquiátricos en los 2 meses siguientes al dictamen del CPMP, como medida de seguimiento.
- Como parte de la evaluación del PSUR, el Estado miembro de referencia debe revisar los siguientes acontecimientos adversos: trastornos oculares, sofocos, formación de hematomas, irregularidades menstruales, palpitaciones y taquicardia, así como cualquier indicio de interacción con la carbamazepina.

La totalidad de las secciones 4 y 5 del Resumen de las Características del Producto han sido armonizadas a raíz del procedimiento de remisión.

Consideraciones sobre la relación entre beneficio y riesgo

Basándose en la documentación remitida por el titular de la autorización de comercialización, incluida la propuesta de un programa de prevención de embarazos y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo de Roaccutane (y nombres asociados) es favorable para las indicaciones aceptadas.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando,

- que el ámbito de la remisión ha sido la armonización de los resúmenes de las características del producto;
- que se ha evaluado el Resumen de las Características del Producto propuesto por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada, incluida la propuesta de un programa de prevención de embarazos, y del debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CPMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo Resumen de las Características del Producto se incluye en el Anexo III del dictamen sobre Roaccutane y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA: ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.

LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y PUEDE QUE NO REPRESENTE EL TEXTO ACTUAL.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<Roacutan y nombres asociados><2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> cápsulas de gelatina blanda

(Véase el anexo I [de aplicación local])

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de gelatina blanda contiene <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg>de isotretinoína

(Véase el anexo I [de aplicación local])

Véase lista de excipientes en el apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina blanda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.

4.2 Posología y forma de administración

La isotretinoína sólo puede prescribirse por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de los retinoides por vía general para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de la necesidad de vigilancia terapéutica.

Las cápsulas se ingerirán con los alimentos, una o dos veces al día.

Adultos —incluidos adolescentes y ancianos—:

Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de isotretinoína de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a la isotretinoína y algunos de sus efectos adversos dependen de la dosis y varían entre los pacientes. Por eso, hay que ajustar individualmente la dosis. El intervalo posológico varía entre 0,5 y 1,0 mg/kg y día en la mayoría de los casos.

La remisión duradera y las tasas de recaída se relacionan, sobre todo, con la dosis total administrada más que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Se ha demostrado que, cuando se sobrepasa la dosis acumulada de 120-150 mg/kg, apenas se obtienen efectos beneficiosos añadidos. La duración del tratamiento dependerá de la dosis diaria. En general, basta con un tratamiento de 16 a 24 semanas para alcanzar la remisión.

En la mayoría de los casos, el acné desaparece por completo con un solo tratamiento. Si se produce una recaída definitiva, puede plantearse la administración de otro ciclo de tratamiento con isotretinoína con las mismas dosis diaria y acumulada. Como el acné puede seguir mejorando hasta 8 semanas después de suspender el tratamiento, no se debe plantear ningún ciclo nuevo hasta que haya transcurrido, al menos, este período.

Pacientes con insuficiencia renal grave

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal grave debe iniciarse con dosis más bajas (p. ej., 10 mg/día). Luego, se incrementará la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Niños

La isotretinoína no está indicada para tratar el acné prepuberal ni se recomienda para los pacientes menores de 12 años.

Pacientes con intolerancia

Si el paciente manifiesta intolerancia grave a la dosis recomendada, se puede continuar el tratamiento con una dosis más baja, lo que comporta una mayor duración del mismo y un mayor riesgo de recaídas. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, normalmente se mantiene la dosis máxima tolerada.

4.3 Contraindicaciones

La isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas y para las madres lactantes. (Véase sección 4.6 “Embarazo y lactancia”).

La isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Por último, la isotretinoína está contraindicada para los pacientes

- con insuficiencia hepática
- con hiperlipidemia
- con hipervitaminosis A
- con hipersensibilidad a la isotretinoína o a cualquiera de los excipientes
- que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas (véase sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Programa de prevención de embarazo

Este medicamento es TERATÓGENO

La isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad de procrear salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo:

- El acné es grave (como el acné nodular o conglobata o un acné con riesgo de cicatrización permanente) y resistente al tratamiento adecuado con antibacterianos por vía sistémica y por vía tópica (véase 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
- La mujer entiende el riesgo de teratogenia.
- La mujer entiende la necesidad de un seguimiento riguroso y mensual.
- La mujer entiende y acepta la necesidad de una anticoncepción eficaz ininterrumpida desde 1 mes antes de iniciar el tratamiento hasta 1 mes después de concluirlo. Hay que emplear, al menos, un método anticonceptivo y, preferiblemente, dos de naturaleza complementaria, incluido uno de barrera.
- Aunque la mujer presente amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- La mujer debe tener capacidad para cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Asimismo, debe disponer de información y entender las posibles secuelas del embarazo y la necesidad de consultar de inmediato cuando exista riesgo de esta contingencia.
- La mujer entiende la necesidad y acepta someterse a una prueba de embarazo antes, durante y 5 semanas después de finalizar el tratamiento.

- La mujer debe reconocer, que ha entendido los peligros y conoce las precauciones necesarias derivadas del uso de la isotretinoína.

Estas condiciones también afectan a mujeres sin actividad sexual, a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso para considerar que el riesgo de embarazo es nulo.

El prescriptor debe asegurarse que:

- La paciente satisface los requisitos del programa de prevención de embarazo expuestos con anterioridad incluyendo la confirmación de que entiende suficientemente el riesgo.
- La paciente ha reconocido los requisitos mencionados.
- La paciente ha utilizado, al menos, uno y, preferiblemente, dos métodos anticonceptivos, incluido uno de barrera, durante, como mínimo, 1 mes antes de empezar el tratamiento y mantendrá estas precauciones hasta, al menos, 1 mes después de concluir el tratamiento.
- Se han obtenido resultados negativos en la prueba de embarazo, antes, durante y cinco semanas después de finalizar el tratamiento. Se han documentado las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo.

Anticoncepción

Todas las pacientes recibirán amplia información sobre cómo evitar el embarazo, y si no siguen medidas anticonceptivas eficaces, serán remitidas a un asesor para recibir consejo sobre cómo prevenir el embarazo.

Como mínimo, toda mujer que pueda quedarse embarazada deberá seguir, al menos, un método anticonceptivo eficaz. Lo ideal es que la paciente aplique dos sistemas complementarios, incluido uno de barrera. La anticoncepción se continuará hasta, por lo menos, 1 mes después de interrumpir el tratamiento con isotretinoína, incluso las mujeres con amenorrea.

Prueba de embarazo

De conformidad con las costumbres locales, las pruebas de embarazo bajo supervisión médica con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, se recomienda que se lleven a cabo durante los 3 primeros días del ciclo menstrual de la siguiente manera.

Antes de iniciar el tratamiento:

Con el fin de descartar un posible embarazo antes de iniciar las medidas anticonceptivas, se recomienda realizar una primera prueba de embarazo bajo supervisión médica y anotar la fecha y el resultado. En pacientes con menstruación irregular, el momento de la prueba debe ajustarse a la actividad sexual de la paciente; en principio, se efectuará unas 3 semanas después de que la paciente haya mantenido la última relación sexual sin protección. El prescriptor deberá instruir a la paciente sobre los métodos anticonceptivos.

Durante la visita de prescripción o durante los 3 días previos, se realizará también una prueba de embarazo bajo vigilancia médica y debería retrasarse hasta que la paciente haya estado, al menos, 1 mes aplicando las medidas anticonceptivas. Con esta prueba se pretende asegurar que la paciente no se encuentra embarazada en el momento en que empiece el tratamiento con isotretinoína.

Visitas de seguimiento

Estas visitas se concertarán cada 28 días. La necesidad de repetir cada mes la prueba de embarazo bajo supervisión médica se establecerá de acuerdo con la práctica clínica, teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (irregularidad menstrual, faltas o amenorrea). Si procede, se realizará una prueba de embarazo el día de la visita de la prescripción o durante los 3 días previos.

Final del tratamiento

Cinco semanas después de interrumpir el tratamiento, las mujeres se someterán a la última prueba de embarazo para descartar esta posibilidad.

Restricciones para la prescripción y dispensación

Las prescripciones de isotretinoína para las mujeres en edad fértil se limitarán a 30 días; para continuar el tratamiento, se exigirá una nueva receta. De forma ideal, el test de embarazo debería realizarse el mismo día de la prescripción y dispensación de la isotretinoína. La dispensación de la isotretinoína tendrá lugar antes de que transcurran como máximo 7 días desde la fecha de prescripción.

Pacientes varones

No hay pruebas de que la fertilidad o la descendencia de los varones con acné se altere con la toma de isotretinoína. Sin embargo, conviene recordar a los varones que no deben compartir el medicamento con nadie, en particular, con ninguna mujer.

Precauciones adicionales

Se indicará a los pacientes que no entreguen nunca este medicamento a otra persona y que, cuando termine el tratamiento, devuelvan las cápsulas no utilizadas al farmacéutico.

Los pacientes no podrán donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes posterior a la retirada de la isotretinoína, dado el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión.

Material educativo

Con el fin de ayudar a médicos, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a la isotretinoína, la compañía proporcionará el material educativo para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de la isotretinoína, dar consejo sobre la anticoncepción antes de comenzar el tratamiento y las indicaciones sobre la necesidad del test de embarazo.

Todos los pacientes, de uno y otro sexo, deben recibir una información completa del médico sobre el riesgo de teratogenia y las medidas estrictas de prevención de embarazo, según se detalla en el Programa de Prevención de Embarazo.

Trastornos psiquiátricos

Se han descrito casos de depresión, síntomas psicóticos y, rara vez, intentos de suicidio o suicidios entre los pacientes tratados con isotretinoína (véase sección 4.8 “Reacciones adversas”). Los pacientes con antecedentes depresivos requieren especial atención; los signos de depresión se vigilarán en todos los casos. Si fuera necesario, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento pertinente. No obstante, la retirada de la isotretinoína no siempre alivia los síntomas y, a veces, se requiere una nueva evaluación psiquiátrica o psicológica.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

Durante el período inicial se observa, en ocasiones, una reagudización del acné, que suele remitir a los 7-10 días a pesar de mantener el tratamiento; por regla general, no se precisa ningún ajuste posológico.

Hay que evitar la exposición intensa a la luz solar o la radiación ultravioleta. En caso necesario, se utilizará un protector solar con un factor elevado (como mínimo, factor de protección solar 15).

Los pacientes tratados con isotretinoína deberán evitar cualquier tipo de dermoabrasión química intensiva o tratamiento cutáneo con láser hasta 5-6 meses después de terminar el tratamiento, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en las regiones atípicas y de hiper o hipopigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas. Los pacientes tratados con isotretinoína también evitarán la depilación con cera durante, por lo menos, 6 meses después de terminar el tratamiento, por el riesgo de descamación epidérmica.

Hay que evitar la administración concomitante de isotretinoína con preparados queratolíticos o exfoliativos por vía tópica para combatir el acné, pues puede aumentar la irritación local.

Conviene que los pacientes utilicen una pomada o crema humidificadora y un bálsamo labial desde el inicio del tratamiento, porque la isotretinoína suele secar la piel y los labios.

Trastornos oculares

De ordinario, la sequedad ocular, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y la queratitis remiten tras suspender el tratamiento. La sequedad ocular se alivia con una pomada lubricante o con la aplicación de lágrimas artificiales. A veces, aparece intolerancia a las lentes de contacto que obliga al paciente a usar gafas durante el tratamiento.

Se ha descrito, asimismo, disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos casos (véase sección 4.7 “Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria”). Los pacientes con dificultades visuales deberían acudir a un oftalmólogo para solicitar consejo. En ocasiones, hay que retirar la isotretinoína.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han descrito mialgias, artralgias y elevaciones de la creatinfosfokinasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan ejercicios físicos vigorosos (véase sección 4.8 “Reacciones adversas”).

Se han comunicado lesiones óseas del tipo de cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis y calcificaciones tendinosas y ligamentosas varios años después de la administración de dosis elevadísimas para tratar alteraciones de la queratinización. Las dosis, la duración del tratamiento y la dosis total acumulada en estos casos excedían, con mucho, la recomendada para tratar el acné.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han publicado casos de hipertensión intracraneal benigna; algunos de estos pacientes habían recibido al mismo tiempo tetraciclinas (véase sección 4.3 “Contraindicaciones” y 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Los signos y los síntomas de la hipertensión intracraneal benigna consisten en cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y edema de papila. Todo paciente con hipertensión intracraneal benigna deberá suspender de inmediato la isotretinoína.

Alteraciones hepatobiliares

Las enzimas hepáticas se medirán antes del tratamiento, 1 mes después de iniciar el mismo y luego en intervalos trimestrales, salvo que existan indicaciones clínicas para proceder a una vigilancia más asidua. Se han comunicado aumentos pasajeros y reversibles de las transaminasas hepáticas. En general, se trata de variaciones dentro de los límites normales y las cifras retornan a los valores iniciales durante el tratamiento. No obstante, si persiste una elevación de las transaminasas con repercusión clínica, hay que reducir la dosis o suspender la medicación.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de la isotretinoína. Así pues, se puede administrar isotretinoína a los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustar luego el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada (véase sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

Metabolismo lipídico

Los lípidos séricos (valores en ayunas) se analizarán antes del tratamiento, 1 mes después de su inicio y luego, en intervalos trimestrales, a menos que existan indicaciones clínicas para efectuar una vigilancia más asidua. Los valores elevados de los lípidos séricos suelen normalizarse al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y, además, pueden responder a las medidas dietéticas.

La isotretinoína se ha asociado con una elevación de los triglicéridos plasmáticos. Este medicamento se interrumpirá si no se logra controlar la hipertrigliceridemia hasta un límite aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis (véase sección 4.8 “Reacciones adversas”). Los valores que exceden de 800 mg/dl o de 9 mmol/l se acompañan, a veces, de pancreatitis aguda, que puede resultar mortal.

Trastornos gastrointestinales

La isotretinoína se ha asociado con enfermedad inflamatoria vesicular (incluyendo ileitis regional) en pacientes sin historia previa de trastornos intestinales. Los pacientes que padezcan diarrea severa (hemorrágica) deberán interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones alérgicas

Rara vez se han comunicado reacciones anafilácticas; en algunos casos han aparecido tras la aplicación de retinoides tópicos. Se han reportado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se ha informado de casos serios de vasculitis alérgica, con frecuencia asociado a púrpura (manchas amoratadas y rojas) de las extremidades e implicaciones extracutáneas. La aparición de reacciones alérgicas graves exige la interrupción del tratamiento y una cuidadosa monitorización.

Pacientes de alto riesgo

Los análisis de los lípidos séricos y de la glucemia deberán realizarse más a menudo si un paciente tratado con isotretinoína sufre diabetes, obesidad, alcoholismo o algún trastorno del metabolismo lipídico. Se han descrito elevaciones de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado casos nuevos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No debe administrarse vitamina A al mismo tiempo que la isotretinoína debido al riesgo de hipervitaminosis A.

Se han descrito casos de hipertensión intracraneal benigna (seudotumor cerebral) tras la administración concomitante de isotretinoína y tetraciclinas. Así pues, debe evitarse la administración simultánea de tetraciclinas (véanse secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.6 Embarazo y lactancia

El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína (véase la sección 4.3 “Contraindicaciones”). Si a pesar de estas cautelas se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior, el riesgo de malformaciones fetales muy severas y graves aumenta considerablemente.

Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a la isotretinoína comprenden alteraciones del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones y anomalías cerebelosas, microcefalia), rasgos dismórficos faciales, hendidura palatina, anomalías del oído externo (ausencia del oído externo, conducto auditivo externo de pequeño tamaño o ausente), anomalías oculares (microftalmía), anomalías cardiovasculares (malformaciones troncocónicas como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, comunicaciones interauriculares o interventriculares), alteraciones de la glándula tímica y de las glándulas paratiroideas. La incidencia de abortos espontáneos también aumenta.

Si una mujer tratada con isotretinoína se queda embarazada, se suspenderá el tratamiento y la paciente deberá ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología, para su evaluación y consejo.

Lactancia:

La isotretinoína es muy lipófila y, por eso, pasa con suma facilidad a la leche materna. Dados los posibles efectos adversos para la madre y el lactante, está contraindicado el uso de isotretinoína por las madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Durante el tratamiento con isotretinoína se han observado algunos casos de disminución de la visión nocturna que, rara vez, persisten después de finalizar el tratamiento (véanse secciones 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.8 “Reacciones adversas”). Como algunos de estos casos se han manifestado de forma repentina, hay que advertir a los pacientes de este posible problema y aconsejarles prudencia cuando conduzcan vehículos o utilicen maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Los síntomas siguientes constituyen las reacciones adversas más comunes a la isotretinoína: sequedad de las mucosas, por ejemplo, queilitis labial, epistaxis nasal, conjuntivitis ocular y sequedad de la piel. Algunos de los efectos secundarios asociados con el uso de la isotretinoína dependen de la dosis. En general, los efectos secundarios revierten después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento pero algunos persisten una vez finalizado éste.

<i>Infecciones:</i> Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Infección bacteriana por Gram positivas (mucocutáneas)
<i>Alteraciones hematolinfáticas:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis Neutropenia Linfadenopatía
<i>Alteraciones del sistema inmunitario:</i> Raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hiperuricemia
<i>Trastornos psiquiátricos:</i> Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Depresión Alteraciones de conducta, trastorno psicótico, tentativa de suicidio, suicidio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i> Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Cefalea Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia
<i>Trastornos oculares:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular Visión borrosa, cataratas, ceguera para los colores (defectos de la visión cromática), intolerancia de las lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de papila (como síntoma de hipertensión intracraneal benigna), fotofobia
<i>Trastornos del oído y del laberinto:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Alteraciones auditivas
<i>Trastornos vasculares:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Epistaxis, sequedad nasal, Nasofaringitis Broncospasmo (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera
<i>Trastornos digestivos:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Colitis, ileitis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
<i>Trastornos hepatobiliares</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Aumento de las transaminasas (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”) Hepatitis
<i>Lesiones de la piel y tejido subcutáneo:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Queilitis, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad de la piel (riesgo de lesión por rascado)

Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Alopecia Acné fulminante, agravamiento del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, panadizos, reacción de fotosensibilidad, granuloma piógeno, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración.
<i>Trastornos músculo-esquelético y del tejido conjuntivo</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Artralgias, mialgias, dolor de espalda (sobre todo, entre los adolescentes) Artritis, calcinosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis
<i>Trastornos renales y urinarios</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonefritis
<i>Trastornos de carácter general y del lugar de administración:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar
<i>Alteraciones analíticas:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre

La incidencia de las reacciones adversas se calculó a partir de los datos agrupados de los ensayos clínicos, en los que intervinieron 824 pacientes, así como de los datos obtenidos después de la comercialización.

4.9 Sobredosificación

La isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de la isotretinoína es reducida, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosificación accidental. Las manifestaciones de la intoxicación aguda por vitamina A comprenden cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Los signos y los síntomas de sobredosificación accidental o voluntaria con isotretinoína probablemente se asemejen. En principio, los síntomas deberían ser reversibles y remitir sin necesidad de tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados contra el acné para administración por vía sistémica
Código ATC: D10BA01

Mecanismo de acción

La isotretinoína es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína). El mecanismo exacto de acción de la isotretinoína todavía no se ha aclarado por completo, pero se sabe que la mejoría del cuadro clínico del acné intenso se acompaña de una supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y de una disminución del tamaño de estas glándulas, comprobada en el estudio histológico. Además, se ha descrito un efecto dérmico antiinflamatorio de la isotretinoína.

Eficacia

La hiperqueratinización del manto epitelial de la unidad pilosebácea determina la descamación de los queratinocitos hacia el conducto y su taponamiento por la queratina y el exceso de sebo. Esto se sigue de la formación de un comedón, y en última instancia, de lesiones inflamatorias. La isotretinoína impide la proliferación de los sebocitos y, al parecer, actúa sobre el acné reajustando el programa

ordenado de diferenciación celular. El sebo es el sustrato principal donde crece *Propionibacterium acnes*, de modo que la disminución de su producción inhibe la colonización bacteriana del conducto.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción gastrointestinal de la isotretinoína es variable y guarda relación lineal con la dosis administrada, dentro del intervalo terapéutico. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de la isotretinoína, pues no existe ninguna preparación que pueda administrarse por vía intravenosa a la especie humana; sin embargo, la extrapolación de los estudios caninos indica que la biodisponibilidad general es bastante reducida y variable. Si la isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.

Distribución

La isotretinoína se une ampliamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina (99,9%). El volumen de distribución de la isotretinoína en la especie humana no se ha determinado, porque no se dispone de ningún preparado de isotretinoína que pueda administrarse por vía intravenosa en humanos. Existe muy poca información sobre la distribución de la isotretinoína en los tejidos humanos. Las concentraciones epidérmicas de la isotretinoína corresponden tan solo a la mitad de las séricas. Las concentraciones plasmáticas de la isotretinoína son casi 1,7 veces mayores que los valores sanguíneos, debido a la escasa penetración de la isotretinoína en los eritrocitos.

Metabolismo

Después de la administración oral de la isotretinoína aparecen en el plasma tres metabolitos principales: la 4-oxo-isotretinoína, la tretinoína (ácido holo-transretinoico) y la 4-oxo-tretinoína. Estos metabolitos han mostrado actividad biológica en diversos ensayos *in vitro*. En un estudio clínico se ha comprobado que la 4-oxo-isotretinoína contribuye de manera importante a la actividad de la isotretinoína (disminución de la tasa de eliminación del sebo pese a no modificar los valores plasmáticos de la isotretinoína o de la tretinoína). Otros metabolitos menores son los glucuronatos. El metabolito principal es la 4-oxo-isotretinoína, cuyas concentraciones plasmáticas en la fase de equilibrio resultan 2,5 veces superiores a las del compuesto precursor.

La isotretinoína y la tretinoína (ácido holo-transretinoico) se metabolizan (interconvierten) de forma reversible, por lo que el metabolismo de la tretinoína está vinculado al de la isotretinoína. Se ha calculado que del 20 al 30% de la dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.

La circulación enterohepática contribuye de manera notable a la farmacocinética humana de la isotretinoína. En los estudios de metabolismo *in vitro* se ha demostrado la participación de diversas enzimas del citocromo P450 en la metabolización de la isotretinoína hacia la 4-oxo-isotretinoína y la tretinoína. No se conoce ninguna isoforma aislada con un papel predominante. La isotretinoína y sus metabolitos no modifican de forma significativa la actividad del citocromo P450.

Eliminación

Después de la administración oral de isotretinoína radiactiva se han recuperado fracciones aproximadamente equivalentes de la dosis en la orina y en las heces. La semivida de eliminación terminal del fármaco intacto alcanza un valor medio de 19 horas entre los pacientes con acné que reciben isotretinoína por vía oral. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es mayor (valor medio de 29 horas).

La isotretinoína es un retinoide fisiológico; las concentraciones del retinoide endógeno se alcanzan aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con isotretinoína.

Farmacocinética entre poblaciones especiales

Como la isotretinoína está contraindicada para los pacientes con alteraciones de la función hepática, se dispone de muy poca información acerca de la cinética de este medicamento en esta población. La insuficiencia renal no reduce significativamente la depuración plasmática de la isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de la isotretinoína por vía oral se ha investigado en diversas especies animales. La DL50 se aproxima a 2000 mg/kg para los conejos, 3000 mg/kg para los ratones y excede de 4000 mg/kg para las ratas.

Toxicidad crónica

En un estudio de larga duración se aplicaron dosis de isotretinoína de 2, 8 y 32 mg/kg/día a ratas durante 2 años y se observaron manifestaciones de caída parcial del pelo y aumento de los triglicéridos plasmáticos en los grupos de dosificación más alta. El espectro de efectos secundarios de la isotretinoína en los roedores se parece mucho al de la vitamina A, pero no incluye la calcificación tisular y orgánica masiva que presentan las ratas tratadas con vitamina A. La isotretinoína no produjo las alteraciones de los hepatocitos que se observan con la vitamina A.

Todos los efectos secundarios del síndrome de hipervitaminosis A revirtieron de forma espontánea tras retirar la isotretinoína. De hecho, incluso los animales de experimentación con un mal estado general se recuperaron casi íntegramente al cabo de 1–2 semanas.

Teratogenia

Como sucede con otros derivados de la vitamina A, la isotretinoína resulta teratogena y embriotóxica para los animales de experimentación.

Dado el poder teratogénico de la isotretinoína, su administración a las mujeres en edad fértil acarrea secuelas (véanse secciones 4.3 “Contraindicaciones”, 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.6 “Embarazo y lactancia”).

Fertilidad

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

Mutagenia

En los ensayos *in vitro* o *in vivo* con animales no se ha observado que la isotretinoína posea efecto mutágeno o cancerígeno, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

(Véase el anexo I [de aplicación local])

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

<3 años><26 meses>

[de aplicación local]

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a temperaturas superiores a 25°C.

<Conservar las cápsulas en los blísteres y éstos, a su vez, en las cajas de cartón para protegerlos de la luz y de la humedad.>

(Véase el anexo I [de aplicación local])

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

(Véase el anexo I [de aplicación local])

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación >

No se requiere ninguna instrucción especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

(Véase el anexo I [de aplicación local])

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO