FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISOACNÉ 5 mg cápsulas blanda**s**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 5 mg de isotretinoína.
Excipiente con efecto conocido: 52,1 mg de aceite de soja refinado por cápsula blanda.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas.

Cada cápsula de 5 mg tiene una cubierta de gelatina opaca, bicolor rojo/marrón y crema, con un relleno amarillo/naranja brillante. Impresa por un lado con el logo "5".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Formas graves de acné (como acné nodular, conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos de tratamiento convencionales con preparados antibacterianos administrados por vía sistémica o terapia tópica.

4.2. Posología y forma de administración

La isotretinoína debe ser prescrita únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de tratamientos retinoides para el acné grave y una total comprensión de los riesgos que conlleva el tratamiento con isotretinoína y de las necesidades de vigilancia terapéutica.

Posología

Adultos, incluidos adolescentes y personas de edad avanzada:

El tratamiento con isotretinoína debe empezar con una dosis de 0,5 mg/kg por día.

Tanto la respuesta terapéutica a la isotretinoína como ciertos efectos adversos dependen de la dosis y varían según los pacientes. Esto hace necesario ajustar individualmente la dosis. Para la mayoría de los pacientes, la dosis adecuada se encuentra entre 0,5 y 1 mg/kg por día.

La remisión a largo plazo y las tasas de recaída están más estrechamente relacionadas con la dosis total administrada que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Se ha demostrado que no es probable

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ningún beneficio sustancial adicional con dosis acumulativas mayores de 120-150 mg/kg. La duración del tratamiento depende de la dosis diaria individual. En general, es suficiente un ciclo de tratamiento de 16-24 semanas para lograr la remisión.

En la mayor parte de los pacientes, el acné desaparece por completo con un único ciclo de tratamiento. En caso de recaída confirmada, se puede considerar la posibilidad de administrar un ciclo adicional de tratamiento con isotretinoína, con la misma dosis diaria y la misma dosis acumulativa. Dado que es posible observar una evaluación favorable del acné hasta 8 semanas después de suspender el tratamiento, no se debe iniciar otro ciclo de tratamiento hasta que haya transcurrido este plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal grave
En pacientes con insuficiencia renal grave, el tratamiento debe empezar con una dosis baja (por ejemplo, 10 mg/día). Posteriormente, se deberá incrementar la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Pacientes con intolerancia
En pacientes que muestran intolerancia grave a la dosis recomendada, se puede continuar el tratamiento con dosis más bajas, lo que aumentaría tanto la duración del tratamiento como el riesgo de recaída. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, la dosis debe ser la máxima tolerada.

Población pediátrica

La isotretinoína no está indicada para el tratamiento del acné prepuberal y no se recomienda su administración a pacientes menores de 12 años de edad, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este rango de edad.

Forma de administración
Vía oral. Las cápsulas se deben tomar con las comidas, una o dos veces al día.

4.3. Contraindicaciones

La isotretinoína está contraindicada en mujeres embarazadas o en período de lactancia (ver sección 4.6 "Fertilidad, embarazo y lactancia").
La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
La isotretinoína también está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia hepática.
- Niveles excesivamente altos de lipidemia.
- Hipervitaminosis A.
- Alergia a los cacahuetes o al aceite de soja, ya que Isoacné contiene aceite de soja.
- Tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
- Que están tomando vitamina A.
- Que están tomando otros retinoides (acitretina, alitretinoína).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos
Isoacné es un potente inductor teratógeno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida.
Isoacné está estrictamente contraindicado en:
- Mujeres embarazadas
- Mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

Plan de Prevención de Embarazos

Este medicamento es TERATOGÉNICO.

La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones siguientes del Plan de Prevención de Embarazos:

- Formas graves de acné (como acné nodular, conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos de tratamiento convencionales con preparados antibacterianos administrados por vía sistémica o terapia tópica (ver sección 4.1 "Indicaciones terapéuticas").
- El potencial de embarazo debe evaluarse para todas las mujeres.
- Entiende el riesgo teratogénico.
- Entiende la necesidad de seguimiento mensual riguroso.
- Entiende y acepta la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, desde 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 1 mes después de finalizar el mismo. Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, un método independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes del usuario.
- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.
- Incluso si tiene amenorrea debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Está informada y entiende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo o si puede estar embarazada.
- Entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes, durante el tratamiento, idealmente cada mes, y hasta 1 mes después de interrumpir el mismo.
- Ha reconocido que ha entendido los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de isotretinoína.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que en el momento del tratamiento no son sexualmente activas, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

El médico prescriptor debe asegurar que:
- La paciente cumple las condiciones para la prevención del embarazo que se detallan arriba, incluida la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión.
- La paciente ha reconocido las condiciones antes mencionadas.
- La paciente entiende que debe utilizar de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario, durante al menos 1 mes antes de comenzar el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento y que continúa usando anticonceptivos efectivos durante todo el período de tratamiento y durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo.

- Se obtuvieron resultados negativos de la prueba de embarazo antes, durante y 1 mes después de finalizado el tratamiento. Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo deben documentarse.

Si un embarazo ocurre en una mujer tratada con isotretinoina, se debe interrumpir el tratamiento y la paciente debe ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Si el embarazo ocurre después de interrumpir el tratamiento, existe un riesgo de malformación seria y grave del feto. Este riesgo persiste hasta que el producto ha sido completamente eliminado, que es dentro de un mes después del final del tratamiento.

Anticoncepción
Las pacientes deben recibir información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se deben remitir para recibir asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están usando un método anticonceptivo eficaz. Si el médico prescriptor no está en condiciones de proporcionar dicha información, la paciente debe ser referida al profesional de la salud pertinente.

Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.

Prueba de embarazo
De acuerdo con la práctica local, se recomienda realizar pruebas de embarazo supervisadas por un médico con una sensibilidad mínima de 25 mUI / ml, de la siguiente manera:

Antes de empezar el tratamiento
Al menos un mes después de que la paciente haya comenzado a usar métodos anticonceptivos, y en un breve periodo (preferiblemente unos pocos días) antes de la primera prescripción, la paciente debe someterse a una prueba de embarazo supervisada por un médico. Esta prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando comience el tratamiento con isotretinoína.

Visitas de seguimiento
Las visitas de seguimiento deben organizarse en intervalos regulares, idealmente cada mes. La necesidad de pruebas de embarazo repetidas, supervisadas médicamente cada mes debe determinarse de acuerdo con la práctica local, que incluya la consideración de la actividad sexual de la paciente, los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, falta de períodos o amenorrea) y el método anticonceptivo. Cuando proceda, las pruebas de embarazo de seguimiento deben realizarse el día de la visita de prescripción o en los 3 días previos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Final del tratamiento
1 mes después de suspender el tratamiento, las pacientes deben someterse a una prueba de embarazo final.

Restricciones de prescripción y dispensación

Para las mujeres en edad fértil, la duración de la prescripción de Isoacné idealmente debe limitarse a 30 días para favorecer el seguimiento regular, incluidas las pruebas y el control del embarazo. Lo ideal, es que las pruebas de embarazo, la prescripción de la receta y la dispensación de Isoacné se realicen el mismo día.

Este seguimiento mensual permitirá asegurar que se realicen pruebas y controles regulares de embarazo y que la paciente no esté embarazada antes de recibir el siguiente ciclo de tratamiento.

Pacientes varones

Los datos disponibles sugieren que el nivel de exposición materna al semen de los pacientes que reciben Isoacné, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de Isoacné. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir sus medicamentos con nadie, especialmente con mujeres.

Precauciones adicionales

Los pacientes deben recibir instrucciones de no administrar este medicamento a otra persona y devolver las cápsulas sin usar a su farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento, ni durante 1 mes tras la interrupción de isotretinoína debido al posible riesgo para el feto de una receptora de la transfusión embarazada.

Material Informativo de Seguridad

Para ayudar a los prescriptores, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a isotretinoína, el Titular de la Autorización de Comercialización facilitará Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de isotretinoína, proporcionar asesoramiento sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y facilitar orientación sobre la necesidad de pruebas de embarazo.

El médico debe proporcionar información completa para todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, sobre el riesgo teratogénico y las estrictas medidas de prevención del embarazo que se especifican en el Plan de Prevención de Embarazos.

Trastornos psiquiátricos

En pacientes tratados con isotretinoína, se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio (ver sección 4.8). Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe monitorizar a todos los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Sin embargo, la interrupción de isotretinoína puede ser insuficiente para aliviar los síntomas y, por tanto, puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las percepciones de los familiares o amigos puede ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo
Ocasionalmente se observa un empeoramiento agudo del acné durante el período inicial que por lo general, remite con la progresión del tratamiento, normalmente al cabo de entre 7 - 10 días, sin que sea habitual la necesidad de ajustar la dosis.

Se debe evitar la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV. Si fuera necesario, se utilizará un producto de protección solar de factor SPF 15 como mínimo.

Se debe prescindir de procesos de dermoabrasión química agresiva y de los tratamientos cutáneos con láser en pacientes que tomen isotretonoína incluso durante un periodo de 5-6 meses después de haber concluido el tratamiento, dado el riesgo de cicatrización hipertrófica en zonas atípicas o, en casos menos frecuentes, de hiperpigmentación o hipopigmentación en las zonas tratadas. Es preciso evitar la depilación con cera en pacientes que toman isotretinoína, al menos durante los 6 meses posteriores al tratamiento, dado el riesgo de abrasión epidérmica.

Se debe rechazar la administración simultánea de isotretinoína y agentes antiacné de tipo queratolítico o exfoliativo, ya que puede aumentar la irritación local (ver sección 4.5).

Es conveniente recomendar a los pacientes que utilicen una pomada o crema hidratante y un bálsamo labial durante los primeros días de tratamiento, ya que la isotretinoína puede causar sequedad cutánea y labial.

Existen informes postcomercialización de reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociados al uso de isotretinoína. Ya que estos acontecimientos pueden ser difíciles de distinguir de otras reacciones cutáneas que pueden producirse (ver sección 4.8), los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas, y estrechamente monitorizados de las reacciones cutáneas graves. Si se sospecha de una reacción cutánea grave, el tratamiento con isotretinoína debe interrumpirse.

Trastornos oculares
La sequedad ocular, las opacidades en la córnea, las alteraciones de la visión nocturna y la queratitis suelen remitir después de cesar el tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Se puede aliviar la sequedad ocular aplicando pomadas hidratantes para los ojos o con la aplicación de lágrimas artificiales. Es posible que se produzca intolerancia a las lentes de contacto, lo que haría necesario que el paciente usase gafas durante el tratamiento.

También se ha comunicado la existencia de casos de disminución de la visión nocturna, cuya aparición fue repentina en algunos pacientes (ver sección 4.7 “Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas”). Los pacientes que sufran dificultades visuales deben ser derivados a un oftalmólogo.Cabe la posibilidad de que sea conveniente interrumpir el tratamiento con isotretinoína.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Se ha notificado la existencia de casos de mialgia, artralgia y de aumento de los niveles de creatininfosfoquinasa en pacientes que tomaban isotretinoína, particularmente en aquellos que practicaron actividad física intensa (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras varios años de administración de dosis muy altas para tratar trastornos de queratinización, pueden suceder alteraciones óseas como cierres epifisarios prematuros, hiperostosis y calcificación de tendones y ligamentos. La magnitud de las dosis, la duración del tratamiento y la dosis acumulada en estos pacientes generalmente excedía lo recomendado para el tratamiento del acné.

Se ha informado de sacroileítis en pacientes expuestos a isotretinoína. Para diferenciar la sacroileítis de otras causas de dolor de espalda, en pacientes con signos clínicos de sacroileítis, puede ser necesaria una evaluación adicional que incluya modalidades de imagen como la resonancia magnética. En los casos notificados después de la comercialización, la sacroileítis mejoró tras la suspensión de Isoacné y el tratamiento adecuado.

Hipertensión intracraneal benigna
Se ha notificado la aparición de casos de hipertensión intracraneal benigna, alguno de los cuales guarda relación con el uso simultáneo de tetraciclinas (ver secciones 4.3 "Contraindicaciones" y 4.5 "Interacciones"). Los signos y los síntomas de la hipertensión intracraneal son cefaleas, náuseas y vómitos, alteraciones de la vista y edema de papila. Los pacientes que desarrollan hipertensión intracraneal benigna deberán suspender el tratamiento de inmediato.

Trastornos hepatobiliares
Antes del comienzo del tratamiento, se debe comprobar los niveles de enzimas hepáticas, concretamente 1 mes antes y, posteriormente, a intervalos de 3 meses salvo que el médico indique un seguimiento más frecuente. Se tiene noticia de casos transitorios y reversibles de aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. En muchos casos, estos cambios están dentro de los límites normales y los valores vuelven a su punto inicial en el transcurso del tratamiento. Sin embargo, si se mantiene una elevación clínicamente relevante de los valores de transaminasas, se debe considerar una disminución de las dosis o la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal y los fallos renales no afectan a la farmacocinética de la isotretinoína. Así pues, sí que se puede administrar isotretinoína en pacientes con insuficiencia renal. De todos modos, se recomienda ajustar las dosis al máximo tolerado para los pacientes que han comenzado el tratamiento con dosis bajas (ver sección 4.2 "Posología y forma de administración").

Metabolismo lipídico
Antes del comienzo del tratamiento, se debe comprobar los niveles de lípidos en el suero (en ayunas), concretamente 1 mes antes y, posteriormente, a intervalos de 3 meses salvo que el médico indique un seguimiento más frecuente. Los valores elevados de lípidos séricos suelen volver a su magnitud habitual reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento y también pueden responder a medidas dietéticas.

Se ha vinculado la isotretinoína con un aumento de la presencia de triglicéridos en el plasma. Es obligatorio interrumpir el tratamiento con isotretinoína si no se logra mantener la hipertrigliceridemia dentro de unos límites aceptables o si se producen síntomas de pancreatitis (ver sección 4.8 "Reacciones adversas"). En ocasiones, los niveles que superan los 800 mg/dL o los 9 mmol/L están asociados a una pancreatitis aguda, que puede resultar mortal.

Trastornos gastrointestinales
La isotretinoína se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal (como la ileítis regional) en pacientes con antecedentes de trastornos intestinales. Los pacientes que padecen diarrea grave (hemorrágica) deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con isotretinoína.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reacciones alérgicas
En raras ocasiones, se ha notificado la aparición de casos de reacciones anafilácticas, alguno de ellos tras exposición previa a retinoides de aplicación tópica. Con poca frecuencia, se producen reacciones alérgicas cutáneas. También se han dado casos de vasculitis alérgica, a menudo asociada a púrpura (hematomas y manchas rojas) en las extremidades, a veces con afectación extracutánea. Las reacciones alérgicas graves hacen necesaria la interrupción del tratamiento y una monitorización exhaustiva.

Pacientes de alto riesgo
En pacientes con diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo lipídico y que estén recibiendo tratamiento con isotretinoína, es conveniente realizar análisis más frecuentes de los valores séricos de lípidos y/o glucemia. Se han reportado casos de elevados valores de glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones contraindicadas:
- La vitamina A debido al riesgo de desarrollar hipervitaminosis A (ver sección 4.3).
- Otros retinoides (acitretina, altitretinoina) debido al riesgo de desarrollar hipervitaminosis A (ver sección 4.3).
- Ciclinas

Se han descrito casos de hipertensión intracraneal con el uso simultáneo de isotretinoína y tetraciclinas.Por tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 4.3 “Contraindicaciones” y sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
La administración concomitante de la isotretinoína con queratolíticos tópicos o agentes exfoliantes antiacné debe evitarse ya que puede aumentar la irritación local (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El embarazo está absolutamente contraindicado para el tratamiento con isotretinoína (ver sección 4.3 “contraindicaciones”). Si a pesar de las precauciones la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes siguiente, existe un gran riesgo de malformaciones fetales muy graves.

Entre las malformaciones fetales asociadas a la exposición a la isotretinoína, se encuentran las anomalías del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones/anomalías cerebelares, microcefalia), dismorfia facial, fisura palatina, anomalías externas del oído externo (ausencia de oído externo, ausencia o pequeño tamaño de los canales auditivos externos), anomalías oculares (microoftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones conotruncales como la tetralogía de Fallot, transposición de los vasos sanguíneos mayores, alteraciones interventriculares), anomalías del timo y anomalías glandulares paratifoideas. También se produce un aumento en la incidencia del aborto espontáneo.

Si ocurre el embarazo en una mujer tratada con isotretinoína, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y consejo.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción:
Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea (ver sección 4.4).

Lactancia
La isotretinoína es altamente lipófila; por tanto, el paso de isotretinoína a la leche materna es muy probable. Debido a los posibles efectos adversos en la madre y en el lactante, el uso de isotretinoína está contraindicado en madres lactantes.

Fertilidad
La isotretinoína, en dosis terapéuticas, no afecta el número, la motilidad y la morfología de los espermatozoides y la toma de isotretinoína por parte del varón no pone en peligro la formación y el desarrollo del embrión.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Isoacné tiene una influencia potencial sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Se han producido numerosos casos de disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con isotretinoína, que raramente han persistido con posterioridad al tratamiento (ver la sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y la sección 4.8 "Reacciones adversas"). Dado que, en algunos pacientes, la aparición de estas alteraciones ha sido repentina, resulta conveniente advertir a los pacientes del posible problema y de que sean precavidos a la hora de conducir o manejar maquinaria.
Muy raramente se ha notificado somnolencia, vértigo y alteraciones visuales. Hay que advertir a los pacientes que si experimentan estos efectos, no deben conducir, manejar maquinaria o participar en cualquier otra actividad en que los síntomas puedan provocar riesgos tanto a ellos como a otras personas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Los siguientes síntomas son las reacciones adversas más comunes de la isotretinoína: sequedad de las mucosas, de los labios, por ejemplo, queilitis, de la mucosa nasal, epistaxis y de los ojos, conjuntivitis y sequedad cutánea. Algunos de los efectos secundarios asociados al uso de isotretinoína están relacionados con las dosis. Los efectos secundarios son generalmente reversibles después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento, aunque alguno de ellos persiste una vez finalizado el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se incluyen a continuación según MedDRA, Clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. La frecuencia se define usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones: Muy raras	Infección bacteriana por microorganismos Gram-positivos (mucocutánea)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes Frecuentes Muy raras	 Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos, trombocitopenia, trombocitosis Neutrocitopenia Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico: Raras	 Reacciones cutáneas alérgicas, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy Raras	 Diabetes mellitus, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos: Raras Muy raras	 Depresión, empeoramiento de la depresión, tendencias agresivas ansiedad, alteraciones del estado de ánimo Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal.
Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes Muy raras	 Cefaleas Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia Vértigo
Trastornos oculares: Muy frecuentes Muy raras	 Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular Alteraciones visuales, visión borrosa, cataratas, incapacidad para distinguir los colores, intolerancia a las lentes de contacto, opacidad de la córnea, disminución de la visión nocturna, queratitis, papiloedema (como signo de hipertensión craneal benigna), fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto: Muy raras	 Disfunción auditiva
Trastornos vasculares: Muy raras	 Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes Muy raras	 Epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis Broncoespasmos (particularmente en pacientes con asma), ronquera

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales: Muy raras	Colitis, ileítis, sequedad de garganta, hemorragias gastrointestinales, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes Muy raras	Aumento de los valores de las transaminasas (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”) Hepatitis
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Muy frecuentes Raras Muy raras No conocida	Queilitis, dermatitis, sequedad cutánea, exfoliación localizada, prurito, erupción eritematosa, fragilidad cutánea (riesgo de traumatismo por fricción) Alopecia Acné fulminante, agravamiento (recrudecimiento) del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal Panadizos, reacciones de fotosensibilidad, granuloma piogénico, hiperpigmentación, aumento de la sudoración Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes Muy raras No conocida	Artralgia, mialgia, dolor de espalda (sobre todo en adolescentes) Artritis, calcinosis (calcificación de ligamentos y tendones), fusión epifisaria prematura, exostosis (hiperostosis), densidad ósea reducida, tendinitis, rabdomiolisis Sacroileítis
Trastornos renales y urinarios: Muy raras No conocida	Glomerulonefritis Uretritis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama No conocida	Disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la libido. Ginecomastia Sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alteraciones en el lugar de administración Muy raras	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar general
Exploraciones complementarias: Muy frecuentes Frecuentes Muy raras	 Aumento de los valores de triglicéridos, disminución de las HDL, Aumento de los niveles de colesterol, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria Aumento de los valores séricos de creatininfosfoquinasa

Se ha calculado la incidencia de las reacciones adversas a partir de varios estudios clínicos combinados, en los que intervinieron 824 pacientes, junto con datos posteriores a la comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de la isotretinoína es baja, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosis accidental. Manifestaciones de la toxicidad aguda de la vitamina A son las cefaleas fuertes, náuseas o vómitos, mareos, irritabilidad y prurito. Los signos y los síntomas de una sobredosis intencionada con isotretinoína probablemente sean similares. Lo más probable es que estos síntomas sean reversibles y remitan sin necesidad de tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiacné para uso sistémico; Código ATC: D10BA01.

Mecanismo de acción
La isotretinoína es un esteroisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína). Aún no se ha descubierto en detalle el mecanismo de acción exacto de la isotretinoína, pero se ha determinado que la mejora observada en el cuadro clínico del acné grave está ligada a una supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y a una disminución demostrable (desde un punto de vista histológico) del tamaño de las mismas. También ha quedado establecido el efecto antiinflamatorio dérmico de la isotretinoína.

Eficacia
La hiperqueratinización del manto epitelial de las unidades pilosebáceas conduce a la descamación de los corneocitos en el conducto, al bloqueo por queratina y al exceso de sebo. Posteriormente, se forma un comedón y, finalmente, lesiones inflamatorias. La isotretinoína inhibe la proliferación de sebocitos y se supone que actúa sobre el acné restableciendo el programa de diferenciación. El sebo es un sustrato fundamental para el crecimiento del *Propionibacterium acnes*, por lo que al reducir la producción de sebo se inhibe la colonización bacteriana del conducto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La absorción de isotretinoína en el tracto gastrointestinal es variable y guarda una relación lineal con la dosis en todo el intervalo terapéutico. Aún no se conoce la biodisponibilidad absoluta de la isotretinoína, dado que el compuesto no está disponible en forma de preparación intravenosa para su uso humano, pero la extrapolación de los estudios en perros revela que la biodisponibilidad sistémica es variable y bastante baja. Cuando se toma la isotretinoína con la comida, su biodisponibilidad es el doble que en ayunas.

Distribución
La isotretinoína muestra una extensa unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (99,9%). Todavía no se ha determinado el volumen de distribución de la isotretinoína en la especie humana, dado que la isotretinoína no está disponible en preparación intravenosa para su uso en humanos. Se dispone de pocos datos sobre la distribución de la isotretinoína en los tejidos humanos. Las concentraciones de isotretinoína en la epidermis son solo la mitad de las séricas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son alrededor de 1,7 veces mayores que las concentraciones en sangre, debido a la pobre capacidad de penetración de la isotretinoína en los eritrocitos.

Biotransformación
Después de la administración oral de isotretinoína aparecen en el plasma tres metabolitos principales: la 4-oxo-isotretinoína, la tretinoína (ácido transretinoico) y la 4-oxo-tretinoína. Estos metabolitos han mostrado actividad biológica en varias pruebas *in vitro.* En un estudio clínico, la 4-oxo-isotretinoína ha resultado un factor importante para la acción de la isotretinoína (la reducción de la tasa de excreción sebácea a pesar de no tener ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de isotretinoína y tretinoína). Otros metabolitos menores incluyen conjugados glucurónidos. El principal metabolito es la 4-oxo-isotretinoína, con concentraciones plasmáticas estables, que son 2,5 veces mayores que las del compuesto original.

La isotretinoína y la tretinoína (ácido holo-transretinoico) se metabolizan de forma reversible (interconversión) y el metabolismo de la tretinoína, por tanto, está relacionado con el de la isotretinoína. Se estima que el 20-30% de la dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.

La circulación enterohepática puede desempeñar un papel importante en la farmacocinética de la isotretinoína en el hombre. Los estudios de metabolismo *in vitro* han demostrado que varias enzimas CYP están involucradas en el metabolismo de la isotretinoína a 4-oxo-isotretinoína y tretinoína. Ninguna isoforma parece tener un papel predominante. La isotretinoína y sus metabolitos no afectan de forma significativa a la actividad CYP.

Eliminación
Después de la administración oral de isotretinoína radiomarcada, se recuperaron en la orina y en las heces fracciones de la dosis prácticamente iguales. Después de la administración oral de isotretinoína, la semivida de eliminación terminal del fármaco en pacientes con acné tiene un valor medio de 19 horas. La semivida de eliminación de la 4-oxo-isotretinoína es mayor, con un valor medio de 29 horas.

La isotretinoína es un retinoide fisiológico; las concentraciones de retinoide endógeno se alcanzan

aproximadamente al cabo de dos semanas después del final del tratamiento con isotretinoína.

Farmacocinética en poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dado que la isotretinoína está contraindicada en pacientes con disfunción hepática, se dispone de muy pocos datos sobre la cinética del compuesto en tal población. La insuficiencia renal no reduce de forma significativa el aclaramiento de la isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda
Se ha determinado la toxicidad aguda de la isotretinoína por vía oral en varias especies animales.La DL50 es de aproximadamente 2.000 mg/kg en conejos, de 3.000 mg/kg en ratones y superior a 4.000 mg/kg en ratas.

Toxicidad crónica
En un estudio a largo plazo con ratas mayores de 2 años (dosis de isotretinoína de 2, 8, 32 mg/kg/día), se obtuvieron pruebas de pérdida parcial de pelo y de elevación en los valores de los triglicéridos plasmáticos en los grupos de dosis más altas. El espectro de efectos secundarios de la isotretinoína en roedores, por tanto, se asemeja mucho al de la vitamina A, pero no incluye calcificaciones tisulares y orgánicas masivas, como en el caso de la vitamina A en ratas.No se producen con la isotretinoína los cambios en los hepatocitos observados con la vitamina A.

Todos los efectos secundarios del síndrome de hipervitaminosis A remiten espontáneamente tras la interrupción del tratamiento con isotretinoína.Incluso los animales estudiados que estaban en peor estado se recuperaron en 1-2 semanas.

Teratogenicidad
Como cualquier otro derivado de vitamina A, la isotretinoína se ha mostrado teratogénica y embriotóxica en los experimentos con animales.

Debido al potencial teratogénico de la isotretinoína, su administración a mujeres que puedan quedar embarazadas tiene consecuencias terapéuticas (ver secciones 4.3“Contraindicaciones”, 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.6 “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Fertilidad
La isotretinoína administrada por vía oral a ratas en dosis de hasta 32 mg / kg / d (es decir, 5,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos) no tuvo efectos adversos sobre la función gonadal, la fertilidad, la gestación y el parto.

En perros, se observó atrofia testicular después del tratamiento con isotretinoína oral durante aproximadamente 30 semanas en dosis de 20 o 60 mg / kg / d (es decir, 10 o 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente). En general, hubo evidencia microscópica de depresión apreciable de la espermatogénesis, pero se observaron algunos espermatozoides en todos los testículos examinados y, en ningún caso, se observaron túbulos completamente atróficos.
Sin embargo, se demostró que los datos preclínicos dependen de la especie y, por lo tanto, no son relevantes para los hombres cuya fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con isotretinoína.

Mutagenicidad
La isotretinoína no se ha mostrado mutagénica ni carcinogénica en las pruebas *in vitro* ni en los estudios *in vivo* con animales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aceite de soja refinado,
Aceite vegetal hidrogenado,
Cera de abejas amarilla.

Composición de la cápsula: Gelatina, glicerol, agua purificada, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), 50% dióxido de titanio (E171) en glicerol.

Composición de la tinta negra: Alcohol SDA 35, Propilenglicol (E1520), Óxido de hierro negro, Acetoftalato de polivinilo, Agua, Alcohol isopropílico, Polietilenglicol, Hidróxido de amonio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el embalaje original. Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

28, 30, 50, 56 y 60 cápsulas blandas en blisters termoformados (PVC/PE/PVDC) sellados con una capa de aluminio.
Puede que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al final del tratamiento, tanto hombres como mujeres deberán devolver a su farmacéutico todas las cápsulas no utilizadas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A.
C/ Ramón Trias Fargas, 7-11
08005 Barcelona - España
Teléfono: 93 483 30 00
Fax: 93 483 30 59

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.464

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Diciembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios