FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MAYESTA 10 mg cápsulas blandas
MAYESTA 20 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de gelatina blanda de **Mayesta**10 mg contiene 10 mg de isotretinoína.
Cada cápsula de gelatina blanda de **Mayesta** 20 mg contiene 20 mg de isotretinoína.

Excipientes con efecto conocido:
Mayesta 10 mg cápsulas blandas: aceite de soja 107 mg, aceite de soja hidrogenado 20 mg.
Mayesta 20 mg cápsulas blandas: aceite de soja 214 mg, aceite de soja hidrogenado 40 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas

Mayesta10 mg: cápsulas blandas de color rojo anaranjado, del nº 3 y ovales.
Mayesta 20 mg: cápsulas blandas de color rojo anaranjado, del nº 6 y ovales.

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

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—:

Ver secciones 4.3, 4.4 (“Plan de Prevención de Embarazos”) y 4.6.

Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de isotretinoína de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a 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

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

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).

Niños
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

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas y para las madres lactantes. (Ver secciones 4.4 y 4.6).

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mayesta contiene aceite de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

Por último, isotretinoína está contraindicada para los pacientes
• con insuficiencia hepática
• con hiperlipidemia
• con hipervitaminosis A
• que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas (véase sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos
Mayesta es un potente inductor teratógeno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida.

Mayesta está estrictamente contraindicado en:
-Mujeres embarazadas.
-Mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de

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

Embarazos.

Plan de prevención de embarazos

Este medicamento es TERATOGÉNICO

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 (por ejemplo, acné nodular o conglobata o un acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía 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 un seguimiento mensual riguroso.
- Entiende y acepta la necesidad de 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 asegurarse que:

- La paciente cumple con 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 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 finalizar el tratamiento. Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo deben documentarse.

Si un embarazo ocurre en una mujer tratada con isotretinoína, 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.

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

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 la paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.

Pruebas 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.

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 Mayesta 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 Mayesta se realicen el mismo día.

Este seguimiento 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 Mayesta, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de Mayesta. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir sus medicamentos con nadie, especialmente con mujeres.

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

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 proporcionará 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 y 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 lo tanto, puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional.

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

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 dermabrasión 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 isotretinoína suele secar la piel y los labios.

Se han descrito casos de eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, asociados al tratamientocon isotretinoína (ver sección 4.8).
Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones adversas cutáneas graves y aconsejarles que soliciten atención médica inmediata si se produce cualquier signo o síntoma indicativo de estas reacciones.
Si aparecen signos o síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento con isotretinoína debe suspenderse de inmediato y se considerará un tratamiento alternativo (según proceda).

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

Si el paciente ha presentado una reacción adversa cutánea grave como SSJ, NET o PEAG con el uso de isotretinoína, no se deberá reanudar el tratamiento con isotretinoína en ese paciente en ningún momento.

Trastornos oculares
La sequedad ocular, las opacidades de la córnea, la disminución de la visión nocturna y la queratitis generalmente se resuelven después de suspender el tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Los ojos secos se pueden aliviar con la aplicación de un ungüento ocular lubricante o con la aplicación de una terapia de reemplazo de lágrimas. Puede ocurrir intolerancia a las lentes de contacto, lo que puede requerir que el paciente use anteojos durante el tratamiento.
Se ha descrito, asimismo, disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos casos (véase sección 4.7). Los pacientes con dificultades visuales deberían acudir a un oftalmólogo para solicitar consejo. En ocasiones, hay que retirar isotretinoína.

Trastornos musculo-esqueléticos 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).

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.

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 Mayesta y el tratamiento adecuado.

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 y 4.5). 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 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 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).

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.

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

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

de pancreatitis (véase sección 4.8). 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
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 isotretinoína debido al riesgo de hipervitaminosis A.

Se han descrito casos de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral) tras la administración concomitante de isotretinoína y tetraciclinas. Así pues, debe evitarse la administración simultánea de tetraciclinas (véanse secciones 4.3 y 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El embarazo representa una contraindicación <u>absoluta</u> para el tratamiento con isotretinoína (ver secciones 4.3 y 4.4 –"Plan de Prevención de embarazos"-).

Si a pesar de estas cautelas se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior a la finalización del mismo, el riesgo de malformaciones fetales muy severas y graves aumenta considerablemente.

<u>Embarazo</u>

Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a 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 interrumpirá inmediatamente el tratamiento y la paciente deberá ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología, para su evaluación y consejo.

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

Lactancia

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 y utilizar máquinas

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 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 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.

Infecciones e infestaciones: Muy raras (≤1/10 000)	Infección bacteriana por Gram positivas (mucocutáneas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes (≥1/10) Frecuentes (≥1/100, <1/10) Muy raras (≤1/10 000)	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis Neutropenia Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico: Raras (≥1/10 000,<1/1000)	Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raros (≤1/10 000)	Diabetes mellitus, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos: Raros (≥1/10 000,<1/1000) Muy raros (≤1/10 000)	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 (≥1/100, <1/10) Muy raros (≤1/10 000)	Cefalea Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia
Trastornos oculares: Muy frecuentes (≥1/10) Muy raros (≤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
Trastornos del oído y del laberinto:	

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

Muy raros (≤1/10 000)	Alteraciones auditivas
Trastornos vasculares: Muy raros (≤1/10 000)	 Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes (≥1/100, <1/10) Muy raros (≤1/10 000)	 Epistaxis, sequedad nasal, Nasofaringitis Broncospasmo (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera
Trastornos gastrointestinales: Muy raros (≤1/10 000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	 Colitis, ileitis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (véase sección 4.4) Fisura anal
Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes (≥1/10) Muy raros (≤1/10 000)	 Aumento de las transaminasas (véase sección 4.4) Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes (≥1/10) Raras (≥1/10 000,<1/1000) Muy raras (≤1/10 000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	 Queilitis, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad de la piel (riesgo de lesión por rascado) 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. Necrolisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Eritema multiforme, Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos músculoesquelético y del tejido conjuntivo Muy frecuentes (≥1/10) Muy raros (≤1/10 000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	 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 Sacroileítis
Trastornos renales y urinarios: Muy raros (≤1/10 000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	 Glomerulonefritis Uretritis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	 Disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la líbido, ginecomastia, sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el	

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

lugar de administración: Muy raros (≤1/10 000)	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar
Exploraciones complementarias: Muy frecuentes (≥1/10)	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad
Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria
Muy raras (≤1/10 000)	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.

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

Isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de 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
Isotretinoína es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína). El mecanismo exacto de acción de 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 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. 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.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La absorción gastrointestinal de isotretinoína es variable y guarda relación lineal con la dosis administrada, dentro del intervalo terapéutico. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de 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 isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.

Distribución
Isotretinoína se une ampliamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina (99,9%). El volumen de distribución de 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 isotretinoína en los tejidos humanos. Las concentraciones epidérmicas de isotretinoína corresponden tan solo a la mitad de las séricas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son casi 1,7 veces mayores que los valores sanguíneos, debido a la escasa penetración de isotretinoína en los eritrocitos.

Metabolismo
Después de la administración oral de 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 isotretinoína (disminución de la tasa de eliminación del sebo pese a no modificar los valores plasmáticos de 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.

Isotretinoína y tretinoína (ácido holo-transretinoico) se metabolizan (interconvierten) de forma reversible, por lo que el metabolismo de tretinoína está vinculado al de 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 isotretinoína. En los estudios de metabolismo *in vitro* se ha demostrado la participación de diversas enzimas del citocromo P450 en la metabolización de isotretinoína hacia la 4-oxo-isotretinoína y la tretinoína. No se conoce ninguna isoforma aislada con un papel predominante. 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).

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 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 isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda
La toxicidad aguda de 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 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. 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 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, isotretinoína resulta teratógena y embriotóxica para los animales de experimentación.

Dado el poder teratógeno de isotretinoína, su administración a las mujeres en edad fértil acarrea secuelas (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

Fertilidad
Isotretinoína, en dosis terapéuticas, no altera el número, la movilidad o la morfología de los espermatocitos 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 isotretinoína posea efecto mutágeno o cancerígeno, respectivamente.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aceite de soja refinado
Cera amarilla de abeja
Aceite de soja hidrogenado
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Glicerol
Dióxido de Titanio (E 171)
Óxido de Fe rojo (E 172)
Óxido de Fe amarillo (E 172)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

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

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio. Cada envase contiene 50 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial
La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España S.L.
C/ Aribau 195, 4º
08021 Barcelona. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MAYESTA 10 mg cápsulas blandas: Nº Reg.: 69.571
MAYESTA 20 mg cápsulas blandas: Nº Reg.: 69.572

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

Enero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2026

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

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