

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isotretinoína SUN10 mg cápsulas blandas EFG

Isotretinoína SUN 20 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Isotretinoína SUN10 mg cápsulas blandas EFG:
Cada cápsula blanda contiene 10 mg de isotretinoína.

Isotretinoína SUN 20 mg cápsulas blandas EFG:
Cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína.

Excipientes con efecto conocido:
Contiene aceite de soja (refinado, hidrogenado)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas.

Isotretinoína SUN10 mg cápsulas blandas EFG consiste en cápsulas opacas de gelatina blanda, forma oval y color rosa claro, impresas con 'RR' en tinta negra comestible, con una longitud aproximada de $9,30\pm 0,5$ mm y $6,60\pm 0,5$ mm de ancho que contienen una suspensión oleosa de color amarillo anaranjado.

Isotretinoína SUN 20 mg cápsulas blandas EFG consiste en cápsulas opacas de gelatina blanda, forma oval, color naranja rojizo, impresas con 'RR' en tinta negra comestible, con una longitud aproximada de $13,20\pm 0,5$ mm y $7,80\pm 0,5$ mm de ancho que contienen una suspensión oleosa de color amarillo anaranjado.

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 estándar con antibacterianos sistémicos y tratamiento por vía tópica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Isotretinoína solo puede prescribirse por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de

los retinoides por vía sistémica para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de la necesidad de seguimiento terapéutico.

Población pediátrica

Isotretinoína SUN no está indicada para tratar el acné prepuberal ni se recomienda para los pacientes menores de 12 años debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.

Adultos incluidos adolescentes y personas de edad avanzada:

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 a largo plazo 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, 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

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).

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 recaída. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, normalmente se mantiene la dosis máxima tolerada.

Forma de administración

Isotretinoína debe tomarse vía oral.

Las cápsulas se ingerirán con los alimentos, una o dos veces al día. No mastique la capsula.

4.3. Contraindicaciones

Isotretinoína está contraindicada para mujeres embarazadas, mujeres que planean quedarse embarazadas y mujeres en periodo de lactancia. (Ver sección 4.6).

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

Isotretinoína también está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a isotretinoína o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1. Isotretinoína SUN contiene aceite de soja, aceite de soja parcialmente hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. Por lo tanto, Isotretinoína SUN está contraindicado en pacientes con alergia al cacahuete o a la soja.

Por último, isotretinoína está contraindicada para los pacientes

- con insuficiencia hepática

- con valores excesivamente elevados de lípidos en sangre
- con hipervitaminosis A
- que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas (véase sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos

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

Isotretinoína está estrictamente contraindicado en:

- Mujeres embarazadas
- Mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos

Plan de Prevención de Embarazos

Este medicamento es TERATOGENICO

Isotretinoína está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones siguientes del Plan de Prevención de Embarazos:

- Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata, o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento estándar con antibacterianos sistémicos y tratamiento 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 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 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.

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.

Final del tratamiento

Un 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 isotretinoína 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 isotretinoína se realicen el mismo día. La dispensación de isotretinoína debe producirse dentro de un máximo de 7 días a partir de la prescripción.

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 isotretinoína, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de isotretinoína. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir su medicación 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 [3 años para acitretina] 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 puede 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 (ver sección 4.5).

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.

En la postcomercialización se han notificado reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociadas al uso de isotretinoína. Dado que es difícil distinguir estos eventos de otras reacciones cutáneas que pueden producirse (ver sección 4.8), debe avisarse a los pacientes de los signos y síntomas y deberá realizarse un detallado control de reacciones cutáneas graves. En caso de sospecha de una reacción cutánea grave, deberá interrumpirse el tratamiento con isotretinoína.

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.

Trastornos oculares

Normalmente, trastornos como sequedad ocular, opacidades corneales, disminución de la visión nocturna y queratitis, remiten tras suspender el tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la interrupción del 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.

Asimismo, se ha descrito, disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos casos (véase sección 4.7). Los pacientes con dificultades visuales deben acudir a un oftalmólogo para solicitar consejo. En ocasiones, hay que retirar isotretinoína.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han descrito mialgias, artralgias y aumento de la creatinfosfoquinasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan ejercicios físicos vigorosos (véase sección 4.8). En algunos casos, esto puede progresar a rabdomiólisis potencialmente mortal.

Se han comunicado cambios óseos incluyendo cierre epifisario prematuro, hiperostosis y calcificaciones tendinosas y ligamentosas varios años después de la administración de dosis muy altas 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 Isotretinoína SUN y el tratamiento adecuado.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado 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, vómitos, alteraciones visuales y edema de papila. Todo paciente con hipertensión intracraneal benigna deberá suspender de inmediato el tratamiento con 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 frecuente. 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 y el fallo renal no influyen 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) deben analizarse 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 frecuente. 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 debe interrumpirse si no se logra controlar la hipertrigliceridemia hasta un nivel aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis (véase sección 4.8). Los valores que exceden de 800 mg/dl o de 9 mmol/l a veces van acompañados de pancreatitis aguda, que puede resultar mortal.

Trastornos gastrointestinales

Isotretinoína se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo ileítis regional) en pacientes sin historia previa de trastornos intestinales. Los pacientes que padezcan diarrea severa (hemorrágica) deben interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Pacientes de alto riesgo

Deben realizarse con más frecuencia análisis de los lípidos séricos y de la glucemia 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 nuevos casos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína.

Isotretinoína SUN contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 con tetraciclinas (véanse secciones 4.3 y 4.4).

Debe evitarse la administración concomitante de isotretinoína con agentes tópicos queratolíticos o exfoliantes anti acné, ya que la irritación local puede aumentar (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El embarazo es una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 1 mes después del tratamiento. Si a pesar de estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con Isotretinoína o durante el mes posterior, existe un gran riesgo de malformaciones fetales muy graves y graves.

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

Si el producto se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento, y deben ser referidas a un médico especialista en teratología para su supervisión.

Lactancia

Isotretinoína es muy lipofílica, por eso pasa con facilidad a la leche materna. Dados los posibles efectos adversos para la madre y el lactante, isotretinoína está contraindicada en madres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

La isotretinoína, en dosis terapéuticas, no altera el número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides, y no pone en peligro la formación y desarrollo del embrión por parte de los hombres que toman isotretinoína.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Isotretinoína SUN podría influir en la capacidad de 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 y 4.8). 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. Muy raramente se han notificado casos de somnolencia, mareos y alteraciones visuales. Se debe informar a los pacientes de que si sufren estos efectos no deben conducir, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad en la que estos síntomas pudieran poner al paciente o a otros en peligro.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Algunas reacciones adversas asociadas con el uso de isotretinoína están relacionadas con la dosis. En general, las reacciones adversas revierten después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento, sin embargo, algunas persisten una vez finalizado este. Los síntomas siguientes constituyen las reacciones adversas más comunes a isotretinoína: sequedad de la piel, sequedad de las mucosas, por ejemplo, de los labios (queilitis), la mucosa nasal (epistaxis) y los ojos (conjuntivitis).

Tabla de reacciones adversas

La incidencia de las reacciones adversas calculados 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, se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $> 1/1.000$) muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)) y según la clasificación de órganos. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Muy raras ($1/10.000$)	Frecuencia no Conocida*
Infecciones e infestaciones				Infección mucocutánea por bacterias gram positivas	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis	Neutropenia		Linfadenopatía	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad		
Trastornos metabólicos y nutricionales				Diabetes mellitus, hiperuricemia	
Trastornos psiquiátricos			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		Cefalea		Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia, mareo	
Trastornos oculares	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular			Visión borrosa, cataratas, ceguera para los colores (defectos de la visión cromática), intolerancia a lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de papila (como signo de hipertensión intracraneal benigna), fotofobia, alteraciones visuales	
Trastornos del oído y del laberinto				Alteraciones auditivas	
Trastornos vasculares				Vasculitis (p. ej. granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis		Broncoespasmo (sobre todo en pacientes asmáticos), ronquera	

Trastornos gastrointestinales				Colitis, ileítis, hemorragia gastrointestinal, diarrea hemorrágica, enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis, sequedad faríngea (ver sección 4.4)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas (ver sección 4.4)			Hepatitis	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	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.	Eritema multiforme, síndrome de Steven- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos músculo-esquelético y del tejido conjuntivo	Artralgias, mialgias, dolor de espalda (sobre todo, en niños y adolescentes)			Artritis, calcinosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis,	Rabdomiólisis Sacroléptis
Trastornos renales y urinarios				Glomerulonefritis	Uretritis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la libido, ginecomastia, Sequedad vulvovaginal
Trastornos de carácter general y del lugar de administración				Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar	
Alteraciones analíticas	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 creatinfosfoquinasa en sangre	

*no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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 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: retinoide para el tratamiento del acné. 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 isotretinoína.

Eficacia clínica y seguridad

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 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 humanos; sin embargo, la extrapolación de los estudios en caninos indica que la biodisponibilidad general es bastante reducida y variable. Si isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica en 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 humanos no se ha determinado, porque no se dispone de ningún preparado de isotretinoína que pueda administrarse por vía intravenosa a estos.

Existe muy poca información sobre la distribución de la 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.

Biotransformación

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.

La isotretinoína y la 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. 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.

Trastorno hepático

Puesto que 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.

Trastorno renal

La insuficiencia renal no reduce significativamente la aclaramiento plasmática de isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

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 2.000 mg/kg para los conejos, 3.000 mg/kg para los ratones y excede de 4.000 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. 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, 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 (véanse secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

Mutagenia

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Aceite de soja hidrogenado

Aceite vegetal hidrogenado

Cera blanca de abeja

Edetato disódico

Butilhidroxianisol (E320)
Aceite de soja refinado
Polisorbato 80

Cubierta de las cápsulas:

Gelatina
Glicerol (E422)
Óxido de Hierro rojo (E172)
Dióxido de Titanio (E171)
Parafina líquida ligera

Componentes de la tinta de impresión:

Opacode S-1-17823 Negro que contiene:
Laca shellac - 45% (20% esterificado) en etanol
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar el blister en el envase original y mantener el blister en la caja de cartón para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PE/PVDC/aluminio/poliéster/papel.
Los blister están introducidos dentro de la caja de cartón.

Cajas con 20, 30, 50, 60, 90 o 100 cápsulas.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022