

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acnisdin 10 mg cápsulas blandas EFG

Acnisdin 20 mg cápsulas blandas EFG

Acnisdin 40 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Acnisdin 10 mg: cada cápsula blanda contiene 10 mg de isotretinoína.

Acnisdin 20 mg: cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína.

Acnisdin 40 mg: cada cápsula blanda contiene 40 mg de isotretinoína.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula blanda de 10 mg contiene:

- aproximadamente 147 mg de aceite de soja [aceite de soja refinado, aceite de soja hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado (aceite de soja de tipo II)]
- 5 mg de sorbitol como máximo y
- menos de 1 mg de rojo ponceau 4R (E-124).

Cada cápsula blanda de 20 mg contiene:

- aproximadamente 294 mg de aceite de soja [aceite de soja refinado, aceite de soja hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado (aceite de soja de tipo II)]
- 7 mg de sorbitol como máximo y
- menos de 1 mg de amarillo anaranjado S (E-110).

Cada cápsula blanda de 40 mg contiene:

- aproximadamente 588 mg de aceite de soja [aceite de soja refinado, aceite de soja hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado (aceite de soja de tipo II)]
- 10 mg de sorbitol como máximo y
- menos de 1 mg de rojo ponceau 4R (E-124)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Acnisdin 10 mg: cápsulas blandas ovaladas, de color violeta, tamaño 3. La cápsula tiene aproximadamente 11,1 mm de largo y 6,8 mm de ancho.

Acnisdin 20 mg: cápsulas blandas ovaladas, de color blanquecino a crema, tamaño 6. La cápsula tiene aproximadamente 13,8 mm de largo y 8,1 mm de ancho.

Acnisdin 40 mg: cápsulas blandas ovaladas, de color morado, tamaño 12. La cápsula tiene aproximadamente 16,1 mm de largo y 10,1 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistentes a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos de forma sistémica y cutánea.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Acnisdin solo puede ser prescrito 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 vigilancia terapéutica.

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

Población pediátrica

Acnisdin no está indicado para tratar el acné prepuberal ni se recomienda para los pacientes menores de 12 años.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal grave

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal grave debe iniciarse con la dosis más baja. Luego, se incrementará la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (ver 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 recaídas. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, normalmente se mantiene la dosis máxima tolerada.

Forma de administración

Uso oral.

4.3. Contraindicaciones

Isotretinoína está contraindicada en las mujeres embarazadas y en 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).

Este medicamento está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a isotretinoína o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1. Acnisdin contiene aceite de soja refinado, aceite vegetal hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. Por tanto, este medicamento está contraindicado en pacientes alérgicos a los cacahuets o la soja.

Por último, isotretinoína está contraindicada en los pacientes

- con insuficiencia hepática
- con hiperlipidemia
- con hipervitaminosis A
- con hipersensibilidad a isotretinoína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénos

Acnisdin es un potente inductor teratogéno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida

Acnisdin 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 del embarazo

Este medicamento es TERATOGENICO

Isotretinoína está contraindicada 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 convencional con agentes antibacterianos de forma sistémica y cutánea (ver sección 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
- El potencial 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.

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 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.

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 suficiente magnitud como para asociarse con los efectos teratogénicos de isotretinoína. 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 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.

Trastornos 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.

Existen informes post-comercialización 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 de las reacciones cutáneas graves y estrechamente vigilados. Si se sospecha de una reacción cutánea grave, el tratamiento con isotretinoína debe interrumpirse.

Reacciones alérgicas

Rara vez se han comunicado reacciones anafilácticas; en algunos casos han aparecido tras la aplicación de retinoides tópicos. Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se ha informado de

casos graves 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.

Acnisdin 10 mg y 40 mg: este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Ponceau 4R. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Acnisdin 20 mg: este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Amarillo anaranjado S. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Trastornos oculares

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

Se ha descrito, asimismo, disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos casos (ver sección 4.7). Los pacientes con dificultades visuales deberían 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 elevaciones de la creatinfosfokinasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan ejercicios físicos vigorosos (ver sección 4.8). En algunos casos, ello puede ocasionar rabdomiolisis potencialmente mortal.

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 Acnisdin 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 (ver secciones 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 el tratamiento con isotretinoína.

Trastornos hepato biliares

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 (ver 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 un aumento de los triglicéridos plasmáticos. Este medicamento se interrumpirá si no se logra controlar la hipertrigliceridemia hasta un límite aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis (ver 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 intestinal (incluyendo ileitis regional) en pacientes sin historia previa de trastornos intestinales. Los pacientes que padezcan diarrea grave (hemorrágica) deberán interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Intolerancia a la fructosa

Acnisdin contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este fármaco.

Acnisdin 10 mg: este medicamento contiene 5 mg de sorbitol en cada cápsula blanda.
Acnisdin 20 mg: este medicamento contiene 7 mg de sorbitol en cada cápsula blanda.
Acnisdin 40 mg: este medicamento contiene 10 mg de sorbitol en cada cápsula blanda.

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 ha descrito aumento 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).

Se debe evitar la administración concomitante de isotretinoína con queratolíticos tópicos o agentes exfoliantes anti-acné ya que puede incrementar la irritación local (ver sección 4.4.).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína (ver sección 4.3). Toda mujer que pueda quedarse embarazada deberá seguir un método anticonceptivo eficaz, desde un mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta un mes después de terminar el tratamiento. Si a pesar de estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior, el riesgo de malformaciones fetales muy graves y graves aumenta considerablemente..

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 paratiroides. La incidencia de abortos espontáneos también aumenta.

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

Lactancia:

Isotretinoína es muy lipófila y, por eso, pasa con suma facilidad a la leche materna. Dados los posibles efectos adversos para el lactante expuesto vía leche materna, está contraindicado el uso de isotretinoína durante la lactancia (ver Sección 4.3).

Fertilidad:

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Isotretinoína puede afectar potencialmente la capacidad de conducir y manejar 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 (ver 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 o utilicen máquinas.

Se ha observado muy raramente somnolencia, mareo y alteraciones visuales. Se debe advertir a los pacientes de que si experimentan alguno de estos efectos, no deben conducir, utilizar máquinas o tomar parte en otras actividades donde los síntomas pueden ponerles en riesgo a ellos o a los demás.

4.8. Reacciones adversas

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.

Los síntomas siguientes constituyen las reacciones adversas más comunes a isotretinoína: sequedad de las mucosas, por ejemplo, de labios (queilitis), nasal (epistaxis), o de ojos (conjuntivitis) y sequedad de la piel.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestra la incidencia de reacciones adversas calculadas 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. A continuación se indican las reacciones adversas según clasificación por órganos y sistemas MedDRA (COS) y las categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Para cada frecuencia y COS, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 – Listado tabulado de reacciones adversas en pacientes tratados con isotretinoína

Clasificación Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones				Infección mucocutánea por bacterias gram positivas	
Alteraciones hematolinfáticas	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis	Neutropenia		Linfadenopatía	
Alteraciones del sistema inmunitario			Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, reacción alérgica de la piel		
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,			Papiledema (como signo de hipertensión)	

Clasificación Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida*
	irritación ocular.			intracraneal benigna), cataratas, ceguera para los colores (deficiencias en la visión de los colores), intolerancia a las lentes de contacto, opacidad corneal, visión nocturna disminuida, queratitis, fotofobia, alteraciones visuales, visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto				Alteraciones auditivas.	
Trastornos vasculares				Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica).	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Nasofaringitis, epistaxis, sequedad nasal		Broncoespasmo (especialmente en pacientes con asma), disfonía	
Trastornos gastrointestinales				Enfermedad intestinal inflamatoria, colitis, ileítis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, diarrea hemorrágica, náuseas, garganta seca (ver sección 4.4)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas (ver sección 4.4).			Hepatitis	
Lesiones de la piel y tejido subcutáneo	Prurito, erupción		Alopecia	Acné fulminante,	Eritema multiforme,

Clasificación Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida*
	eritematosa, dermatitis, queilitis, piel seca, exfoliación localizada, fragilidad de la piel (riesgo de traumatismo friccional)			exacerbación del acné (brote acneico), eritema (facial), exantema, trastornos capilares, hirsutismo, onicodistrofia, paroniquia, reacciones de fotosensibilidad, granuloma piógeno, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración	síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor de espalda (especialmente en niños y adolescentes)			Artritis, calcinosis (calcificación de ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), reducción de la densidad ósea, tendinitis	Rabdomiólisis, <u>Sacroileítis</u>
Trastornos renales y urinarios				Glomerulonefritis	<u>Uretritis</u>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Disfunción sexual incluida disfunción eréctil y libido disminuida, 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	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria,		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	

Clasificación Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida*
	alta densidad	proteinuria			

*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

Isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de isotretinoína es baja, en caso de sobredosis accidental pueden aparecer signos de hipervitaminosis A. Las manifestaciones de la toxicidad aguda por vitamina A incluyen cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Los signos y síntomas de sobredosis accidental o deliberada de isotretinoína serán probablemente similares. Puede esperarse que estos síntomas sean reversibles y remitan 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

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 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. 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 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.

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.

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.

Trastorno hepático

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.

Trastorno renal

La insuficiencia renal no reduce significativamente la depuración 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 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.

Teratogénesis

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

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

Mutagénesis

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

Acetato de todo-rac-alfa-tocoferilo
Aceite vegetal hidrogenado de tipo II
Aceite de soja hidrogenado
Cera de abejas amarilla
Aceite de soja refinado
Gelatina
Glicerol
Sorbitol líquido parcialmente deshidratado
Dióxido de titanio (E -171)
Agua purificada

10 mg y 40 mg: azul patentado V (E-131)
rojo ponceau 4R (E-124).

20 mg: amarillo anaranjado S (E-110).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Acnisdin 10 mg cápsulas blandas EFG: 3 años.

Acnisdin 20 mg cápsulas blandas EFG: 3 años.

Acnisdin 40 mg cápsulas blandas: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original y conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/TE/PVdC/lámina de aluminio, de color naranja.

Cápsulas blandas de 10 mg

Presentaciones: 30, 50, 60 y 100 cápsulas

Cápsulas blandas de 20 mg

Presentaciones: 30, 50, 60 y 100 cápsulas

Cápsulas blandas de 40 mg

Presentaciones: 30 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ISDIN, S.A.

Provençals 33

08019 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acnisdin 10 mg cápsulas blandas EFG: 85584

Acnisdin 20 mg cápsulas blandas EFG: 85585

Acnisdin 40 mg cápsulas blandas: 85748

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

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024