

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isotiorga 20 mg cápsulas blandas EFG  
Isotiorga 40 mg cápsulas blandas

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Isotiorga 20 mg EFG: cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína.  
Isotiorga 40 mg: cada cápsula blanda contiene 40 mg de isotretinoína.

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, tipo II)]
- hasta 7 mg de sorbitol 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, tipo II)]
- hasta 10 mg de sorbitol 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

Cápsulas, blandas.

Isotiorga 20 mg EFG: cápsulas blandas ovaladas color blanquecino a crema, tamaño 6. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 13,8 mm y el ancho es de aproximadamente 8,1 mm.

Isotiorga 40 mg: cápsulas blandas ovaladas color púrpura, tamaño 12. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 16,1 mm y el ancho es de aproximadamente 10,1 mm.

#### 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 ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos por vía sistémica y tópica.

El producto está indicado en adultos, incluyendo adolescentes y personas de edad avanzada.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

Isotretinoína solo puede prescribirse por o bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y los requisitos de vigilancia.

Las cápsulas deben tomarse con alimentos una o dos veces al día.

### *Población pediátrica*

Isotretinoína no se debe utilizar para tratar el acné prepuberal y no se recomienda en niños menores de 12 años debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.

### *Adultos, incluidos adolescentes y personas de edad avanzada:*

El tratamiento con isotretinoína debe iniciarse a una dosis de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a la isotretinoína y algunos de sus efectos adversos dependen de la dosis y varían entre pacientes. Por eso, es necesario ajustar individualmente la dosis durante el tratamiento. En la mayoría de los pacientes, la dosis oscila entre 0,5 y 1,0 mg/kg al día.

La remisión duradera y los índices 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, no cabe esperar ningún efecto beneficioso añadido. La duración del tratamiento dependerá de la dosis diaria individual. En general, basta con un ciclo de tratamiento de 16 a 24 semanas para lograr la remisión.

En la mayoría de los pacientes, el acné desaparece por completo con un solo ciclo de tratamiento. Si se produce una recaída definitiva, se puede considerar la administración de otro ciclo de tratamiento con isotretinoína con las mismas dosis diaria y acumulada. Dado que se puede observar una mejoría del acné hasta ocho semanas después de suspender el tratamiento, no se debe considerar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que haya transcurrido al menos este periodo.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

El tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave debe iniciarse con una dosis más baja (p. ej.: 10 mg/día). A continuación, la dosis debe aumentarse hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (ver sección 4.4).

### *Pacientes con intolerancia*

Si los pacientes muestran una intolerancia grave a la dosis recomendada, el tratamiento puede continuarse a una dosis más baja, lo que comporta una mayor duración del tratamiento y un mayor riesgo de recaída. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible, normalmente debe mantenerse la dosis máxima tolerada.

### Forma de administración

Vía oral.

## 4.3. Contraindicaciones

Isotretinoína está contraindicado en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

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

Isotretinoína también está contraindicado para los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Isotriorga contiene aceite de soja refinado, aceite vegetal hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. Por tanto, este medicamento está contraindicado para los pacientes alérgicos al cacahuete o la soja.

Este medicamento también está contraindicado para los pacientes

- Con insuficiencia hepática
- Con valores de lípidos en sangre excesivamente elevados
- Con hipervitaminosis A
- Que reciben tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 4.5)

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Efectos teratogénicos

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

##### Isotriorga 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 TERATÓGENO

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

- El acné de la paciente es grave (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos por vía sistémica y tópica (ver sección 4.1).
- 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 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 debe 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 pudiera estar embarazada.
- Entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo 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 tienen 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 anticoncepción 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 durante todo el período del 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, una forma independiente del usuario), o dos formas 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 iniciar 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 asegurar 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 médica mente 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 (menstruaciones anormal, faltas 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 dispensación y prescripción***

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 está 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 la isotretinoína. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir su medicación con nadie, especialmente con las 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

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 en

pacientes tratados con isotretinoína (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 debe derivar para que reciban un tratamiento apropiado, si es necesario. Sin embargo, la interrupción de la 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 con el tratamiento continuo a los 7-10 días, y, generalmente, no requiere ajustar la dosis.

Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV. Cuando sea necesario, se debe utilizar un producto de protección solar con un factor de protección alto de al menos SPF 15.

Los pacientes que tomen isotretinoína deberán evitar la dermoabrasión química agresiva y el tratamiento cutáneo con láser durante un periodo de 5-6 meses después de finalizar el tratamiento debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en las regiones atípicas y, más raramente, de hiper o hipopigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas. Los pacientes tratados con isotretinoína también deberán evitar la depilación con cera durante al menos un periodo de 6 meses después del tratamiento debido al riesgo de descamación epidérmica.

Debe evitarse la administración simultánea de isotretinoína con preparados antiacné queratolíticos o exfoliantes tópicos, ya que puede aumentar la irritación local (ver sección 4.5).

Se debe recomendar a los pacientes que utilicen una pomada o crema hidratante para la piel y un bálsamo labial desde el inicio del tratamiento, ya que es probable que isotretinoína provoque sequedad en la piel y los labios.

En informes posteriores a la comercialización se han documentado reacciones cutáneas graves (p. ej., eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociadas con el uso de isotretinoína. Dado que estos efectos pueden ser difíciles de distinguir de otras reacciones cutáneas posibles (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas y vigilar de cerca las reacciones cutáneas graves. Si se sospecha de una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con isotretinoína.

#### Reacciones alérgicas

Apenas se han notificado reacciones anafilácticas, en algunos casos después de una exposición tópica previa a los retinoides. Las reacciones cutáneas alérgicas se notifican con poca frecuencia. Se han notificado casos graves de vasculitis alérgica, a menudo con púrpura (hematomas y manchas rojas) en las extremidades y afectación extracutánea. Las reacciones alérgicas graves requieren la interrupción del tratamiento y una cuidadosa monitorización.

**Isotiorga 40 mg: Rojo Ponceau 4R.** Puede provocar reacciones alérgicas.

**Isotiorga 20 mg: amarillo anaranjado S.** Puede provocar reacciones alérgicas.

#### Trastornos oculares

La sequedad ocular, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y la queratitis suelen remitir tras la interrupción del tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la

interrupción del tratamiento. Los ojos secos pueden aliviarse con la aplicación de una pomada ocular lubricante o el tratamiento con lágrimas artificiales. A veces puede producirse una intolerancia a las lentes de contacto, por lo que el paciente deberá utilizar gafas durante el tratamiento.

También se ha notificado disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos pacientes (ver sección 4.7). Los pacientes que sufren dificultades visuales deben ser derivados a un oftalmólogo. En ocasiones, podría ser necesario retirar este medicamento.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado mialgias, artralgias y valores elevados de creatinfosfoquinasa sérica en pacientes que reciben isotretinoína, especialmente en aquellos que realizan una actividad física intensa (ver sección 4.8). En algunos casos, esto puede progresar a una rabdomiolisis potencialmente mortal.

Se han producido cambios óseos que incluyen cierre epifisario prematuro, hiperostosis y calcificación de tendones y ligamentos después de varios años de administración a dosis muy altas para el tratamiento de alteraciones de la queratinización. La dosis, la duración del tratamiento y la dosis acumulada total en estos pacientes generalmente excedieron con creces los recomendados para el tratamiento del acné.

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

#### Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado casos de hipertensión intracraneal benigna, en algunos de los cuales se había producido el uso concomitante de tetraciclinas (ver secciones 4.3 y 4.5). Los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal benigna incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y papiledema. Los pacientes que desarrollen hipertensión intracraneal benigna deben interrumpir el tratamiento con este medicamento inmediatamente.

#### Trastornos hepatobiliares

Las enzimas hepáticas deben medirse antes del tratamiento, un mes después del inicio del tratamiento y, posteriormente, a intervalos de tres meses, a menos que esté clínicamente indicado un control más frecuente. Se han descrito aumentos transitorios y reversibles de las transaminasas hepáticas. En muchos casos, estos cambios se situaban dentro del rango normal y los valores han returnedo a los niveles iniciales durante el tratamiento. Sin embargo, si persiste una elevación de las transaminasas con repercusión clínica, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

#### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de la isotretinoína. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda que los pacientes comiencen con una dosis baja y se ajuste hasta la dosis máxima tolerada (ver sección 4.2).

#### Metabolismo lipídico

Los lípidos séricos (valores en ayunas) deben medirse antes del tratamiento, un mes después del inicio del tratamiento y, posteriormente, a intervalos de tres meses, a menos que esté clínicamente indicado un control más frecuente. Los valores elevados de lípidos séricos suelen volver a la normalidad al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y también pueden responder a las medidas dietéticas.

Isotretinoína se ha asociado con un aumento en los niveles de triglicéridos en plasma. Este medicamento debe suspenderse si la hipertrigliceridemia no puede controlarse a un nivel aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis (ver sección 4.8). Los niveles superiores a 800 mg/dl o 9 mmol/l a veces se asocian con pancreatitis aguda, que puede ser mortal.

#### Trastornos gastrointestinales

Isotretinoína se ha asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. Los pacientes que experimenten diarrea grave (hemorrágica) deben interrumpir el tratamiento con este medicamento inmediatamente.

#### Intolerancia a la fructosa

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

#### Pacientes de alto riesgo

En los pacientes tratados con este medicamento que sufren diabetes, obesidad, alcoholismo o un trastorno del metabolismo lipídico pueden ser necesarios controles más frecuentes de los valores séricos de lípidos y/o glucosa en sangre. Se han notificado niveles elevados de azúcar en sangre en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante la terapia 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 desarrollar hipervitaminosis A.

Se han notificado casos de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral) tras la administración simultánea de isotretinoína y tetraciclinas. Por tanto, debe evitarse la administración simultánea de tetraciclinas (ver 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 aumentar la irritación local (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

**El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con Isotriorga (ver sección 4.3). Toda mujer que pueda quedarse embarazada deberá seguir un método anticonceptivo eficaz un mes antes del inicio del tratamiento, durante, y hasta un mes después de terminar el tratamiento. Si a pesar de estas recomendaciones se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior a la finalización del mismo, existe un elevado riesgo de malformaciones fetales muy graves y serias.**

Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a isotretinoína comprende alteraciones del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformación y anomalías del cerebelo, microcefalia), rasgos dismórficos faciales, hendidura palatina, anomalías del oído externo (ausencia de oído externo, conductos auditivo externo de pequeño tamaño o ausente), anomalías oculares (microftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones troncocónicas como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, defectos

septales), alteraciones de la glándula timica y de las glándulas paratiroides. 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 asesoramiento.

#### Lactancia:

La isotretinoína es altamente lipófila, por lo que es muy probable que pase a la leche humana. Dados los posibles efectos adversos en el lactante expuesto vía leche materna, el uso de isotretinoína está contraindicado en madres lactantes (ver sección 4.3).

#### Fertilidad:

La isotretinoína, en dosis terapéuticas, no afecta al número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides y no pone en peligro la formación y el desarrollo del embrión por parte un paciente masculino que tome isotretinoína.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Isotiorga puede afectar potencialmente a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se han producido varios casos de disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con isotretinoína y, en raras ocasiones, han persistido después del tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.8). Como algunos de estos casos se han manifestado de forma repentina, se debe avisar a los pacientes de este posible problema y aconsejarles prudencia cuando conduzcan o utilicen máquinaria.

Somnolencia, mareos y alteraciones visuales se han notificado en muy raras ocasiones. Se debe informar a los pacientes de que, si experimentan estos efectos, no deben conducir, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad en la que estos síntomas puedieran ponerle a él o a otros en peligro.

### **4.8. Reacciones adversas**

Algunos de los efectos secundarios asociados con la toma de isotretinoína están relacionados con la dosis. Los efectos secundarios generalmente son reversibles después de cambiar la dosis o suspender el tratamiento, sin embargo, algunos pueden continuar una vez interrumpido el tratamiento. Los siguientes síntomas son las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la isotretinoína: sequedad de la piel, sequedad de las mucosas, por ejemplo, de los labios (queilitis), la mucosa nasal (epistaxis) y los ojos (conjuntivitis).

#### 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. Las reacciones adversas se enumeran a continuación y están clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS) y a categorías de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen como 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y COS, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida*
<b>Infecciones e infestaciones</b>				Infeción por bacterias grampositivas (mucocutáneas)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia, anemia, trombocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación de glóbulos rojos	Neutropenia		Linfadenopatía	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacciones anafiláticas, hipersensibilidad, reacción alérgica de la piel		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				Diabetes mellitus, hiperuricemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Depresión, empeoramiento de la depresión, tendencias agresivas, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo	Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea		Hipertensión intracranal benigna, convulsiones, somnolencia, mareos	
<b>Trastornos oculares</b>	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular			edema de papila (como signo de hipertensión intracranal benigna), cataratas, ceguera para los colores (defectos de la visión)	

				cromática), intolerancia a las lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, fotofobia, alteraciones visuales, visión borrosa	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				Alteraciones auditivas	
<b>Trastornos vasculares</b>				Vasculitis (granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Nasofaringitis, epistaxis, sequedad nasal		Broncoespasmo (sobre todo, de pacientes asmáticos), disfonía	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, ileítis, pancreatitis, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica, náuseas, sequedad faringea (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de las transaminasas (ver sección 4.4)			Hepatitis	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito, exantema eritematoso, dermatitis, queilitis, sequedad de piel, descamación localizada, fragilidad de la		Alopecia	Acné fulminans, agravamiento del acné (brote de acné), eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica

	piel (riesgo de lesión por rascado)			ungeal, panadizos, reacción de fotosensibilidad, granuloma piógeno, hiperpigmentación de la piel, aumento de la sudoración	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, mialgia, lumbalgia (particularmente en niños y pacientes adolescentes)			Artritis, calcinosis (calcificación de ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis	Rabdomiólisis Sacroileítis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				Glomerulonefritis	Uretritis
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>					Disfunción sexual que incluye disfunción eréctil y disminución de la libido, ginecomastia, sequedad vulvovaginal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar general	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de las lipoproteínas de alta densidad	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	

\*la frecuencia 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, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en casos de sobredosis accidental. Las manifestaciones de toxicidad aguda por vitamina A incluyen cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Los signos y síntomas de una sobredosis accidental o intencionada de isotretinoína probablemente serán similares. Puede esperarse que estos síntomas sean reversibles y remitan sin necesidad de tratamiento.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiacné, retinoides para el tratamiento del acné.

Código ATC: D10BA01

##### Mecanismo de acción

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

##### Eficacia clínica y seguridad

La hiperqueratinización del manto epitelial de la unidad pilosebácea conduce a la descamación de los queratinocitos hacia el conducto y su tamponamiento por la queratina y el exceso de sebo. Esto va seguido de la formación de un comedón y, finalmente, de lesiones inflamatorias. Isotretinoína inhibe la proliferación de 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 de isotretinoína en el tracto gastrointestinal es variable y guarda una relación lineal con la dosis administrada, dentro del intervalo terapéutico. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de la isotretinoína, pues no existe ninguna preparación que pueda administrarse por vía intravenosa a humanos; sin embargo, la extrapolación de los estudios en perros revela que la biodisponibilidad general es variable y bastante baja. Si isotretinoína se ingiere con alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.

##### Distribución

Isotretinoína muestra una extensa unión a las proteínas plasmáticas, principalmente 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 éstos. Se dispone de pocos datos 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 alrededor de 1,7 veces mayores que las concentraciones en sangre, debido a la escasa penetración de isotretinoína en los eritrocitos.

### Biotransformación

Después de la administración oral de isotretinoína, se han identificado tres metabolitos principales en el plasma: 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*. Se ha demostrado en un estudio clínico que la 4-oxo-isotretinoína contribuye significativamente a la actividad de la isotretinoína (reducción 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 principal metabolito es la 4-oxo-isotretinoína con concentraciones plasmáticas en el estado estacionario resultan 2,5 veces más altas que las del compuesto precursor.

Isotretinoína y tretinoína (ácido holo-transretinoico) se metabolizan (interconvierten) de forma reversible, por lo tanto, el metabolismo de la tretinoína está relacionado con el de la isotretinoína. Se ha estimado que del 20 al 30 % de una dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.

La circulación enterohepática puede desempeñar un papel importante en la farmacocinética humana de isotretinoína. Los estudios de metabolismo *in vitro* han demostrado que varias enzimas del citocromo P450 están involucradas en el metabolismo de isotretinoína a 4-oxo-isotretinoína y tretinoína. Ninguna isoforma individual parece tener un papel predominante. Isotretinoína y sus metabolitos no afectan de forma significativa a la actividad del citocromo P450.

### Eliminación

Después de la administración oral de isotretinoína radioactiva, se recuperaron fracciones aproximadamente iguales de la dosis en la orina y en las heces. La semivida de eliminación terminal del fármaco inalterado alcanza un valor medio de 19 horas en los pacientes con acné que reciben isotretinoína por vía oral. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es más larga, con un valor medio de 29 horas.

La isotretinoína es un retinóide fisiológico y las concentraciones de retinoides endógenos se alcanzan aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con isotretinoína.

### **Insuficiencia hepática:**

Dado que isotretinoína está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática, se dispone de información limitada sobre la cinética de isotretinoína en este grupo de pacientes.

### **Insuficiencia renal:**

La insuficiencia renal no reduce significativamente el aclaramiento plasmático de isotretinoína o 4-oxo-isotretinoína.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### **Toxicidad aguda**

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

## Toxicidad crónica

En un estudio a largo plazo en ratas durante dos años (dosis de isotretinoína 2, 8 y 32 mg/kg/día) se observaron pérdida parcial de pelo y triglicéridos plasmáticos elevados en los grupos con dosis más alta. El espectro de efectos secundarios de isotretinoína en el roedor se asemeja mucho al de la vitamina A, pero no incluye las calcificaciones masivas de tejidos y órganos observadas con la vitamina A en ratas. Los cambios en las células del hígado observados con la vitamina A no ocurrieron con isotretinoína.

Todos los efectos secundarios observados del síndrome de hipervitaminosis A remitieron espontáneamente después de la suspensión de isotretinoína. Incluso los animales de estudio en peor estado se recuperaron en gran medida en una o dos semanas.

## Teratogenicidad

Al igual que otros derivados de la vitamina A, se ha demostrado en experimentos con animales que la isotretinoína es teratogénica y embriotóxica.

Debido al potencial teratogénico de la isotretinoína, su administración a mujeres en edad fértil conlleva consecuencias terapéuticas (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

## Mutagenicidad

No se ha demostrado que la isotretinoína sea mutagénica en pruebas *in vitro* o *in vivo* con animales.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

acetato de todo-rac-alfa-tocoferilo  
aceite vegetal hidrogenado, tipo II  
aceite de soja hidrogenado  
cera amarilla de abejas  
aceite de soja refinado  
gelatina  
glicerol  
sorbitol líquido parcialmente deshidratado  
dióxido de titanio (E-171)  
agua purificada

40 mg: azul patente 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

Isotiorga 20 mg cápsulas blandas EFG: 3 años.

Isotiorga 40 mg cápsulas blandas: 3 años.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

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

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/TE/PVdC naranja/papel de aluminio.

*Cápsulas blandas de 20 mg*

Tamaños de envase: 30, 50, 60 y 100 cápsulas

*Cápsulas blandas de 40 mg*

Tamaños de envase: 30 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **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**

Laboratoires Bailleul S.A.

14-16 Avenue Pasteur

L-2310 Luxembourg

Luxemburgo

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Isotretinoína Bailleul 20 mg cápsulas blandas EFG : 86648

Isotretinoína Bailleul 40 mg cápsulas blandas: 86649

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

Mayo 2022

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2024