



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MAYESTA 10 mg cápsulas blandas
MAYESTA 20 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de gelatina blanda de **MAYESTA** 10 mg contiene 10 mg de isotretinoína.
Cada cápsula de gelatina blanda de **MAYESTA** 20 mg contiene 20 mg de isotretinoína.
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas

MAYESTA 10 mg: cápsulas blandas de color rojo anaranjado, del nº 3 y ovales.
MAYESTA 20 mg: cápsulas blandas de color rojo anaranjado, del nº 6 y ovales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.

4.2 Posología y forma de administración

Isotretinoína sólo puede prescribirse por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de los retinoides por vía general para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de la necesidad de vigilancia terapéutica.

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

Adultos —incluidos adolescentes y ancianos—:

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 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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Niños

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

Pacientes con intolerancia

Si el paciente manifiesta intolerancia grave a la dosis recomendada, se puede continuar el tratamiento con una dosis más baja, lo que comporta una mayor duración del mismo y un mayor riesgo de recaídas. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, normalmente se mantiene la dosis máxima tolerada.

4.3 Contraindicaciones

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas y para las madres lactantes. (Véase sección 4.6 “Embarazo y lactancia”).

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Por último, isotretinoína está contraindicada para los pacientes

- con insuficiencia hepática
- con hiperlipidemia
- con hipervitaminosis A
- con hipersensibilidad a isotretinoína o a cualquiera de los excipientes
- que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas (véase sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Programa de prevención de embarazo

Este medicamento es TERATÓGENO

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad de procrear salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo:

- El acné es grave (como el acné nodular o conglobata o un acné con riesgo de cicatrización permanente) y resistente al tratamiento adecuado con antibacterianos por vía sistémica y por vía tópica (véase 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
- La mujer entiende el riesgo de teratogenia.
- La mujer entiende la necesidad de un seguimiento riguroso y mensual.



- La mujer entiende y acepta la necesidad de una anticoncepción eficaz ininterrumpida desde 1 mes antes de iniciar el tratamiento hasta 1 mes después de concluirlo. Hay que emplear, al menos, un método anticonceptivo y, preferiblemente, dos de naturaleza complementaria, incluido uno de barrera.
- Aunque la mujer presente amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- La mujer debe tener capacidad para cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Asimismo, debe disponer de información y entender las posibles secuelas del embarazo y la necesidad de consultar de inmediato cuando exista riesgo de esta contingencia.
- La mujer entiende la necesidad y acepta someterse a una prueba de embarazo antes, durante y 5 semanas después de finalizar el tratamiento.
- La mujer debe reconocer, que ha entendido los peligros y conoce las precauciones necesarias derivadas del uso de isotretinoína.

Estas condiciones también afectan a mujeres sin actividad sexual, a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso para considerar que el riesgo de embarazo es nulo.

El prescriptor debe asegurarse que:

- La paciente satisface los requisitos del programa de prevención de embarazo expuestos con anterioridad incluyendo la confirmación de que entiende suficientemente el riesgo.
- La paciente ha reconocido los requisitos mencionados.
- La paciente ha utilizado, al menos, uno y, preferiblemente, dos métodos anticonceptivos, incluido uno de barrera, durante, como mínimo, 1 mes antes de empezar el tratamiento y mantendrá estas precauciones hasta, al menos, 1 mes después de concluir el tratamiento.
- Se han obtenido resultados negativos en la prueba de embarazo, antes, durante y cinco semanas después de finalizar el tratamiento. Se han documentado las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo.

Anticoncepción

Todas las pacientes recibirán amplia información sobre cómo evitar el embarazo, y si no siguen medidas anticonceptivas eficaces, serán remitidas a un asesor para recibir consejo sobre cómo prevenir el embarazo.

Como mínimo, toda mujer que pueda quedarse embarazada deberá seguir, al menos, un método anticonceptivo eficaz. Lo ideal es que la paciente aplique dos sistemas complementarios, incluido uno de barrera. La anticoncepción se continuará hasta, por lo menos, 1 mes después de interrumpir el tratamiento con isotretinoína, incluso las mujeres con amenorrea.

Prueba de embarazo

De conformidad con las costumbres locales, las pruebas de embarazo bajo supervisión médica con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, se recomienda que se lleven a cabo durante los 3 primeros días del ciclo menstrual de la siguiente manera.

Antes de iniciar el tratamiento:

Con el fin de descartar un posible embarazo antes de iniciar las medidas anticonceptivas, se recomienda realizar una primera prueba de embarazo bajo supervisión médica y anotar la fecha y el resultado. En pacientes con menstruación irregular, el momento de la prueba debe ajustarse a la actividad sexual de la paciente; en principio, se efectuará unas 3 semanas después de que la paciente haya mantenido la última relación sexual sin protección. El prescriptor deberá instruir a la paciente sobre los métodos anticonceptivos.



Durante la visita de prescripción o durante los 3 días previos, se realizará también una prueba de embarazo bajo vigilancia médica y debería retrasarse hasta que la paciente haya estado, al menos, 1 mes aplicando las medidas anticonceptivas. Con esta prueba se pretende asegurar que la paciente no se encuentra embarazada en el momento en que empiece el tratamiento con isotretinoína.

Visitas de seguimiento

Estas visitas se concertarán cada 28 días. La necesidad de repetir cada mes la prueba de embarazo bajo supervisión médica se establecerá de acuerdo con la práctica clínica, teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (irregularidad menstrual, faltas o amenorrea). Si procede, se realizará una prueba de embarazo el día de la visita de la prescripción o durante los 3 días previos.

Final del tratamiento

Cinco semanas después de interrumpir el tratamiento, las mujeres se someterán a la última prueba de embarazo para descartar esta posibilidad.

Restricciones para la prescripción y dispensación

Las prescripciones de isotretinoína para las mujeres en edad fértil se limitarán a 30 días; para continuar el tratamiento, se exigirá una nueva receta. De forma ideal, el test de embarazo debería realizarse el mismo día de la prescripción y dispensación de isotretinoína. La dispensación de isotretinoína tendrá lugar antes de que transcurran como máximo 7 días desde la fecha de prescripción.

Pacientes varones

No hay pruebas de que la fertilidad o la descendencia de los varones con acné se altere con la toma de isotretinoína. Sin embargo, conviene recordar a los varones que no deben compartir el medicamento con nadie, en particular, con ninguna mujer.

Precauciones adicionales

Se indicará a los pacientes que no entreguen nunca este medicamento a otra persona y que, cuando termine el tratamiento, devuelvan las cápsulas no utilizadas al farmacéutico.

Los pacientes no podrán donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes posterior a la retirada de isotretinoína, dado el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión.

Material educativo

Con el fin de ayudar a médicos, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a isotretinoína, la compañía proporcionará el material educativo para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de isotretinoína, dar consejo sobre la anticoncepción antes de comenzar el tratamiento y las indicaciones sobre la necesidad del test de embarazo.

Todos los pacientes, de uno y otro sexo, deben recibir una información completa del médico sobre el riesgo de teratogenia y las medidas estrictas de prevención de embarazo, según se detalla en el Programa de Prevención de Embarazo.

Trastornos psiquiátricos

Se han descrito casos de depresión, síntomas psicóticos y, rara vez, intentos de suicidio o suicidios entre los pacientes tratados con isotretinoína (véase sección 4.8 “Reacciones adversas”). Los pacientes con antecedentes depresivos requieren especial atención; los signos de depresión se vigilarán en todos los casos. Si fuera necesario, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento pertinente. No obstante, la

retirada de isotretinoína no siempre alivia los síntomas y, a veces, se requiere una nueva evaluación psiquiátrica o psicológica.

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 dermatitis química intensiva o tratamiento cutáneo con láser hasta 5-6 meses después de terminar el tratamiento, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en las regiones atípicas y de hiper o hipopigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas. Los pacientes tratados con isotretinoína también evitarán la depilación con cera durante, por lo menos, 6 meses después de terminar el tratamiento, por el riesgo de descamación epidérmica.

Hay que evitar la administración concomitante de isotretinoína con preparados queratolíticos o exfoliativos por vía tópica para combatir el acné, pues puede aumentar la irritación local.

Conviene que los pacientes utilicen una pomada o crema humidificadora y un bálsamo labial desde el inicio del tratamiento, porque isotretinoína suele secar la piel y los labios.

Trastornos oculares

De ordinario, la sequedad ocular, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y la queratitis remiten tras suspender el 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.

Se ha descrito, asimismo, disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos casos (véase sección 4.7 “Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria”). 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 creatinfosfoquinasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan ejercicios físicos vigorosos (véase sección 4.8 “Reacciones adversas”).

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.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han publicado casos de hipertensión intracraneal benigna; algunos de estos pacientes habían recibido al mismo tiempo tetraciclinas (véase sección 4.3 “Contraindicaciones” y 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Los signos y los síntomas de la hipertensión intracraneal benigna consisten en cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y edema de papila. Todo paciente con hipertensión intracraneal benigna deberá suspender de inmediato isotretinoína.

Alteraciones hepáticas



Las enzimas hepáticas se medirán antes del tratamiento, 1 mes después de iniciar el mismo y luego en intervalos trimestrales, salvo que existan indicaciones clínicas para proceder a una vigilancia más asidua. Se han comunicado aumentos pasajeros y reversibles de las transaminasas hepáticas. En general, se trata de variaciones dentro de los límites normales y las cifras retornan a los valores iniciales durante el tratamiento. No obstante, si persiste una elevación de las transaminasas con repercusión clínica, hay que reducir la dosis o suspender la medicación.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de isotretinoína. Así pues, se puede administrar isotretinoína a los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustar luego el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada (véase sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

Metabolismo lipídico

Los lípidos séricos (valores en ayunas) se analizarán antes del tratamiento, 1 mes después de su inicio y luego, en intervalos trimestrales, a menos que existan indicaciones clínicas para efectuar una vigilancia más asidua. Los valores elevados de los lípidos séricos suelen normalizarse al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y, además, pueden responder a las medidas dietéticas.

Isotretinoína se ha asociado con una elevación de los triglicéridos plasmáticos. Este medicamento se interrumpirá si no se logra controlar la hipertrigliceridemia hasta un límite aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis (véase sección 4.8 “Reacciones adversas”). Los valores que exceden de 800 mg/dl o de 9 mmol/l se acompañan, a veces, de pancreatitis aguda, que puede resultar mortal.

Trastornos gastrointestinales

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

Reacciones alérgicas

Rara vez se han comunicado reacciones anafilácticas; en algunos casos han aparecido tras la aplicación de retinoides tópicos. Se han reportado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se ha informado de casos serios de vasculitis alérgica, con frecuencia asociado a púrpura (manchas amoratadas y rojas) de las extremidades e implicaciones extracutáneas. La aparición de reacciones alérgicas graves exige la interrupción del tratamiento y una cuidadosa monitorización.

Pacientes de alto riesgo

Los análisis de los lípidos séricos y de la glucemia deberán realizarse más a menudo si un paciente tratado con isotretinoína sufre diabetes, obesidad, alcoholismo o algún trastorno del metabolismo lipídico. Se han descrito elevaciones de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado casos nuevos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína.

Este medicamento contiene aceite de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia a la soja.

Este medicamento por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

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 “Contraindicaciones” y 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.6 Embarazo y lactancia

El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína (véase la sección 4.3 “Contraindicaciones”). Si a pesar de estas cautelas se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior, el riesgo de malformaciones fetales muy severas y graves aumenta considerablemente.

Isotretinoína provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. MAYESTA está contraindicado (véase 4.3) durante el embarazo. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 4 semanas después del tratamiento.

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 suspenderá el tratamiento y la paciente deberá 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 la madre y el lactante, está contraindicado el uso de isotretinoína por las madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Durante el tratamiento con isotretinoína se han observado algunos casos de disminución de la visión nocturna que, rara vez, persisten después de finalizar el tratamiento (véanse secciones 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.8 “Reacciones adversas”). Como algunos de estos casos se han manifestado de forma repentina, hay que advertir a los pacientes de este posible problema y aconsejarles prudencia cuando conduzcan vehículos o utilicen maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Los síntomas siguientes constituyen las reacciones adversas más comunes a isotretinoína: sequedad de las mucosas, por ejemplo, queilitis labial, epistaxis nasal, conjuntivitis ocular y sequedad de la piel. Algunos de los efectos secundarios asociados con el uso de isotretinoína dependen de la dosis. En general, los efectos secundarios revierten después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento pero algunos persisten una vez finalizado éste.



<i>Infecciones e infestaciones:</i> Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Infección bacteriana por Gram positivas (mucocutáneas)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis Neutropenia Linfadenopatía
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i> Raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hiperuricemia
<i>Trastornos psiquiátricos:</i> Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Depresión Alteraciones de conducta, trastorno psicótico, tentativa de suicidio, suicidio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i> Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Cefalea Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia
<i>Trastornos oculares:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular Visión borrosa, cataratas, ceguera para los colores (defectos de la visión cromática), intolerancia de las lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de papila (como síntoma de hipertensión intracraneal benigna), fotofobia
<i>Trastornos del oído y del laberinto:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Alteraciones auditivas
<i>Trastornos vasculares:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Epistaxis, sequedad nasal, Nasofaringitis Broncospasmo (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera
<i>Trastornos gastrointestinales:</i> Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Colitis, ileitis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
<i>Trastornos hepatobiliares</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Aumento de las transaminasas (véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”) Hepatitis

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Queilitis, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad de la piel (riesgo de lesión por rascado)
Raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Alopecia
Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	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.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Eritema multiforme
<i>Trastornos músculoesquelético y del tejido conjuntivo</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Artralgias, mialgias, dolor de espalda (sobre todo, entre los adolescentes)
Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Artritis, calcinosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonefritis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10\ 000$)	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad
Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria
Muy raras ($\leq 1/10\ 000$)	Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre

La incidencia de las reacciones adversas se calculó a partir de los datos agrupados de los ensayos clínicos, en los que intervinieron 824 pacientes, así como de los datos obtenidos después de la comercialización.

4.9 Sobredosis

Isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de isotretinoína es reducida, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosificación accidental. Las manifestaciones de la intoxicación aguda por vitamina A comprenden cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Los signos y los síntomas de sobredosificación accidental o voluntaria con isotretinoína probablemente se asemejen. En principio, los síntomas deberían ser reversibles y remitir sin necesidad de tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados contra el acné para administración por vía sistémica.
Código ATC: D10BA01

Mecanismo de acción

Isotretinoína es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína). El mecanismo exacto de acción de isotretinoína todavía no se ha aclarado por completo, pero se sabe que la mejoría del cuadro clínico del acné intenso se acompaña de una supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y de una disminución del tamaño de estas glándulas, comprobada en el estudio histológico. Además, se ha descrito un efecto dérmico antiinflamatorio de isotretinoína.

Eficacia

La hiperqueratinización del manto epitelial de la unidad pilosebácea determina la descamación de los queratinocitos hacia el conducto y su taponamiento por la queratina y el exceso de sebo. Esto se sigue de la formación de un comedón, y en última instancia, de lesiones inflamatorias. Isotretinoína impide la proliferación de los sebocitos y, al parecer, actúa sobre el acné reajustando el programa ordenado de diferenciación celular. El sebo es el sustrato principal donde crece *Propionibacterium acnes*, de modo que la disminución de su producción inhibe la colonización bacteriana del conducto.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción gastrointestinal de isotretinoína es variable y guarda relación lineal con la dosis administrada, dentro del intervalo terapéutico. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de isotretinoína, pues no existe ninguna preparación que pueda administrarse por vía intravenosa a la especie humana; sin embargo, la extrapolación de los estudios caninos indica que la biodisponibilidad general es bastante reducida y variable. Si isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.

Distribución

Isotretinoína se une ampliamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina (99,9%). El volumen de distribución de isotretinoína en la especie humana no se ha determinado, porque no se dispone de ningún preparado de isotretinoína que pueda administrarse por vía intravenosa en humanos. Existe muy poca información sobre la distribución de isotretinoína en los tejidos humanos. Las concentraciones epidérmicas de isotretinoína corresponden tan solo a la mitad de las séricas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son casi 1,7 veces mayores que los valores sanguíneos, debido a la escasa penetración de isotretinoína en los eritrocitos.

Metabolismo

Después de la administración oral de isotretinoína aparecen en el plasma tres metabolitos principales: la 4-oxo-isotretinoína, la tretinoína (ácido holo-transretinoico) y la 4-oxo-tretinoína. Estos metabolitos han mostrado actividad biológica en diversos ensayos *in vitro*. En un estudio clínico se ha comprobado que la 4-oxo-isotretinoína contribuye de manera importante a la actividad de isotretinoína (disminución de la tasa de eliminación del sebo pese a no modificar los valores plasmáticos de isotretinoína o de la tretinoína). Otros metabolitos menores son los glucuronatos. El metabolito principal es la 4-oxo-isotretinoína, cuyas concentraciones plasmáticas en la fase de equilibrio resultan 2,5 veces superiores a las del compuesto precursor.



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

La circulación enterohepática contribuye de manera notable a la farmacocinética humana de isotretinoína. En los estudios de metabolismo *in vitro* se ha demostrado la participación de diversas enzimas del citocromo P450 en la metabolización de isotretinoína hacia la 4-oxo-isotretinoína y la tretinoína. No se conoce ninguna isoforma aislada con un papel predominante. Isotretinoína y sus metabolitos no modifican de forma significativa la actividad del citocromo P450.

Eliminación

Después de la administración oral de isotretinoína radiactiva se han recuperado fracciones aproximadamente equivalentes de la dosis en la orina y en las heces. La semivida de eliminación terminal del fármaco intacto alcanza un valor medio de 19 horas entre los pacientes con acné que reciben isotretinoína por vía oral. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es mayor (valor medio de 29 horas).

Isotretinoína es un retinoide fisiológico; las concentraciones del retinoide endógeno se alcanzan aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con isotretinoína.

Farmacocinética entre poblaciones especiales

Como isotretinoína está contraindicada para los pacientes con alteraciones de la función hepática, se dispone de muy poca información acerca de la cinética de este medicamento en esta población. La insuficiencia renal no reduce significativamente la depuración plasmática de isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de isotretinoína por vía oral se ha investigado en diversas especies animales. La DL50 se aproxima a 2000 mg/kg para los conejos, 3000 mg/kg para los ratones y excede de 4000 mg/kg para las ratas.

Toxicidad crónica

En un estudio de larga duración se aplicaron dosis de isotretinoína de 2, 8 y 32 mg/kg/día a ratas durante 2 años y se observaron manifestaciones de caída parcial del pelo y aumento de los triglicéridos plasmáticos en los grupos de dosificación más alta. El espectro de efectos secundarios de isotretinoína en los roedores se parece mucho al de la vitamina A, pero no incluye la calcificación tisular y orgánica masiva que presentan las ratas tratadas con vitamina A. Isotretinoína no produjo las alteraciones de los hepatocitos que se observan con la vitamina A.

Todos los efectos secundarios del síndrome de hipervitaminosis A revirtieron de forma espontánea tras retirar isotretinoína. De hecho, incluso los animales de experimentación con un mal estado general se recuperaron casi íntegramente al cabo de 1–2 semanas.

Teratogenia

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



Dado el poder teratógeno de isotretinoína, su administración a las mujeres en edad fértil acarrea secuelas (véanse secciones 4.3 “Contraindicaciones”, 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.6 “Embarazo y lactancia”).

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.

Mutagenia

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Cubierta de la cápsula

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

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial



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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAMA-GEVE, S.L.
Avda. Diagonal, 490, 4º
08006 BARCELONA (España)

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MAYESTA 10 mg cápsulas blandas: N° Reg.: 69.571
MAYESTA 20 mg cápsulas blandas: N° Reg.: 69.572

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

Enero de 2008

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2011