

ANEXO I

**LISTA DE NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, CONCENTRACIONES DE LOS
MEDICAMENTOS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE, TITULAR DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, ACONDICIONAMIENTO Y TAMAÑOS DE
ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Solicitante / Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre propuesto</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Acondicionamiento</u>	<u>Tamaño de envase</u>
Austria	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Bélgica	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Dinamarca	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Finlandia	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Francia	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Alemania	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Grecia	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Irlanda	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Scheritonin	5 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Italia	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE,	Rexidal	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Luxemburgo	Reino Unido	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Reino Unido	Lurantal	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Lurantal	20mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Lurantal	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Lurantal	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Scheritonin	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Scheritonin	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Trivane	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Trivane	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
			Isotretinoin	5 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Burgess Hill,
West Sussex,
RH15 9NE,
Reino Unido

Isotretinoin	10 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Isotretinoin	20 mg	Cápsulas blandas	Oral	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE Isotretinoína / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (véase Anexo I)

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) es un compuesto retinoide y un derivado de la vitamina A. La isotretinoína es utilizada para el tratamiento sistémico del acné. Como todos los retinoides, la isotretinoína es teratógena y está contraindicada en el embarazo para prevenir malformaciones congénitas.

Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane han obtenido una autorización de comercialización en el Reino Unido, como similares en esencia (genéricos) al Roaccutane originario de Roche. Antes de finalizar un procedimiento de reconocimiento mutuo en todos los Estados miembros de la UE (excepto Suecia), Francia presentó a la EMEA una remisión en la que consideraba que el programa de prevención de embarazos propuesto en el Resumen de las Características del Producto según dicho procedimiento de reconocimiento mutuo no era aceptable, y solicitaba modificaciones a diversas secciones del RCP. Por otra parte, Francia consideraba que un informe PSUR de 5 años sobre la isotretinoína no era aceptable.

Basándose en los motivos de la remisión, el punto examinado por el CPMP consistía en una armonización de los Resúmenes de las Características del Producto.

▪ Cuestiones relativas a la calidad

No se identificaron problemas significativos relacionados con la calidad. Se completaron las características farmacéuticas recogidas en el RCP, excepto los apartados que debe introducir cada Estado miembro a escala nacional.

▪ Cuestiones relativas a la eficacia

A lo largo del procedimiento se presentó la garantía de bioequivalencia con el fármaco original.

Aunque la eficacia del producto está demostrada, se plantearon dudas sobre las poblaciones susceptibles de tratamiento.

El CPMP observó que la justificación como tratamiento de primera línea en el acné severo no se basaba en ensayos clínicos formales, sino en opiniones clínicas publicadas. Considerando que las indicaciones deben reflejar el perfil de riesgo y beneficio de la isotretinoína en la población destinataria, y en vista del riesgo de teratogénesis y otros efectos adversos graves asociados a la isotretinoína, el CPMP recomendó la indicación siguiente:

“Formas severas de acné (como acné nodular o conglobata o acné con riesgo de secuelas cicatriciales permanentes) resistente a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y tratamiento tópico”

En los adultos, el tratamiento con isotretinoína debe iniciarse con dosis de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a la isotretinoína y algunos de los efectos adversos son proporcionales a la dosis y varían de un paciente a otro. Esto exige ajustes individuales de la posología durante el tratamiento. En casi todos los pacientes, las dosis oscilan entre 0,5 y 1,0 mg/kg al día. Las tasas de remisión y recaída a largo plazo dependen más de la dosis total administrada que de la duración del tratamiento o de la dosis diaria. Se ha demostrado que no cabe esperar un beneficio adicional significativo con dosis terapéuticas acumuladas superiores a 120-150 mg/kg. La duración del tratamiento depende de la dosis diaria individual. En condiciones normales, un ciclo de 16-20 semanas suele ser suficiente para conseguir la remisión.

▪ Cuestiones relativas a la seguridad

El problema más significativo relacionado con la seguridad era la inclusión de una recomendación en el Resumen de las Características del Producto destinada a garantizar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas cuando inicien el tratamiento con isotretinoína ni se queden embarazadas durante el

tratamiento y hasta por lo menos un mes después de concluir el tratamiento, basándose en la propuesta del titular de la autorización de comercialización de un programa armonizado de prevención de embarazos.

A este respecto, el CPMP consideró lo siguiente:

- La isotretinoína (por vía oral) sólo debe prescribirse a mujeres en edad fértil que sigan las estrictas medidas de prevención del embarazo contempladas en el programa de prevención de embarazos propuesto por el titular de la autorización de comercialización. Esta precaución se extiende asimismo a las mujeres que no sean sexualmente activas en ese momento, salvo que el médico considere que hay razones fundadas para descartar el riesgo de embarazo.
- La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones siguientes:
 - La paciente presenta acné severo (como acné nodular o conglobata o acné con riesgo de secuelas cicatriciales permanentes) resistente a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y tratamiento tópico.
 - La paciente conoce el riesgo de teratogénesis.
 - La paciente entiende la necesidad de un seguimiento riguroso de periodicidad mensual.
 - La paciente entiende y acepta la necesidad de utilizar anticonceptivos eficaces de manera ininterrumpida desde un mes antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que dure el mismo y por lo menos hasta un mes después de su finalización. Debe utilizar por lo menos un método anticonceptivo, siendo preferible dos formas complementarias de anticoncepción, entre ellas un método de barrera.
 - Aún cuando presente amenorrea, la paciente debe seguir todas las instrucciones para una anticoncepción eficaz.
 - La paciente debe ser capaz de tomar medidas de anticoncepción eficaces.
 - La paciente ha sido informada y es consciente de las posibles consecuencias de quedarse embarazada y de la necesidad de consultar rápidamente al médico ante un posible embarazo.
 - La paciente comprende y acepta la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes, durante y 5 semanas después del tratamiento.
 - La paciente declara haber entendido los peligros y las precauciones necesarias que exige el tratamiento con isotretinoína.
- La isotretinoína sólo debe ser prescrita por un médico o bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración sistémica de retinoides para el tratamiento de acné severo y plenamente consciente de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de las necesidades de vigilancia.
- Todos los pacientes, varones y mujeres, deben recibir información completa sobre el riesgo de teratogénesis y las medidas estrictas de prevención del embarazo.
- A fin de ayudar a los médicos que prescriben el tratamiento, los farmacéuticos y los pacientes a prevenir la exposición fetal a isotretinoína, el titular de la autorización de comercialización proporcionará material educativo para reforzar las advertencias sobre los efectos teratogénicos de la isotretinoína, asesorar sobre anticoncepción antes del inicio del tratamiento y orientar sobre la necesidad de practicar pruebas de embarazo.
- La anticoncepción, las pruebas de embarazo y las visitas deben hacerse siguiendo las recomendaciones específicas contenidas en el Resumen de las Características del Producto.
- La prescripción de isotretinoína a mujeres en edad fértil debe limitarse a 30 días de tratamiento, necesitándose una nueva prescripción para continuar el tratamiento. En condiciones ideales, la prueba de embarazo, la extensión de la receta y la dispensación de isotretinoína deben hacerse el mismo día. La isotretinoína debe dispensarse en un intervalo máximo de 7 días desde la fecha de la prescripción.

- Debe instruirse a los pacientes para que nunca proporcionen este medicamento a otra persona y para que devuelvan las cápsulas no utilizadas al farmacéutico al final del tratamiento.
- Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes siguiente a la interrupción del mismo, debido al riesgo potencial que ello supondría para el feto de una mujer gestante receptora.
- El titular de la autorización de comercialización tiene que comprometerse a no suministrar muestras gratuitas del producto.

Considerando que los principios generales del programa de prevención de embarazos tienen que incluirse en el RCP, pero que los detalles del mismo deben adaptarse a la legislación de cada país, el CPMP exigió al titular de la autorización de comercialización que determinase los detalles del programa de prevención de embarazos con las autoridades nacionales competentes y que dicho programa se ejecutase en el ámbito nacional. Este requisito se establece en un anexo al dictamen que lleva por título “Condiciones para la autorización de comercialización”.

Además, los Informes Periódicos Actualizados de Seguridad (PSUR) se presentarán con periodicidad semestral durante los dos primeros años después de adoptada la Decisión de la Comisión Europea, con periodicidad anual durante los tres años siguientes, y con periodicidad quinquenal en lo sucesivo. El titular de la autorización de comercialización deberá remitir al CPMP, al Estado miembro de referencia y a los Estados miembros concernidos un PSUR que incluya un informe sobre su programa de prevención de embarazos durante la ingesta de isotretinoína y una evaluación integrada de las exposiciones ocurridas y sus resultados. El informe debe proporcionar información sobre las medidas adoptadas para garantizar y evaluar la eficacia del programa de prevención de riesgos. Cuando la frecuencia del PSUR cambie a informes cada cinco años, el TAC deberá seguir presentando informes anuales sobre el Programa de prevención de riesgos.

Además, el CPMP exigió que:

- La empresa remita al CPMP una revisión con propuestas para actualizar las secciones sobre advertencias y efectos adversos sobre trastornos psiquiátricos en los 2 meses siguientes al dictamen del CPMP, como medida de seguimiento.

Consideraciones relativas al beneficio / riesgo

Basándose en la documentación remitida por el solicitante, incluida la propuesta de un programa de prevención de embarazos y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo de Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane es favorable para las indicaciones aceptadas.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESUMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando:

- Que la remisión se refería a la armonización de los Resúmenes de las Características del Producto con vistas a evitar el riesgo teratogénico,
- que se ha evaluado el Resumen de las Características del Producto propuesto por el solicitante sobre la base de la documentación presentada, incluida la propuesta de un programa de prevención de embarazos, y del debate científico mantenido en el seno del Comité,

por consiguiente, el CPMP recomienda la concesión de una autorización de comercialización con modificaciones al Resumen de las Características del Producto. El Resumen de las Características del Productos de Isotretinoína / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin figura en el Anexo III (véase Anexo I).

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**NOTA: ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN
CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.**

**LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y
PUEDE QUE NO REPRESENTE EL TEXTO ACTUAL.**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<Isotretinoína><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane><5mg><10mg><20mg> cápsulas blandas
(véase el Anexo 1, que se cumplimentará a nivel nacional)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<Cada cápsula blanda contiene 5 mg de isotretinoína.>

<Cada cápsula blanda contiene 10 mg de isotretinoína.>

<Cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína.>

Ver lista de excipientes en el apartado 6.1.
(véase el Anexo 1, que se cumplimentará a nivel nacional)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

<Cada cápsula tiene un recubrimiento de dos colores, rojo/marrón y crema, un relleno amarillo/naranja brillante y el logotipo "I5" impreso en un lado.>

<Cada cápsula tiene un recubrimiento de color rojo/marrón, un relleno amarillo/naranja brillante y el logotipo "I10" impreso en un lado.>

<Cada cápsula tiene un recubrimiento opaco de dos colores, rojo/marrón y crema, un relleno amarillo/naranja brillante y el logotipo "I20" impreso en un lado.>

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Formas graves de acné (como el acné nodular o conglobata o el acné con riesgo de cicatrización permanente) resistentes a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y tratamiento tópico.

4.2 Posología y forma de administración

La isotretinoína sólo debe ser recetada por o bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos para el tratamiento del acné grave y con un conocimiento completo de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de las necesidades de vigilancia.

Las cápsulas deben tomarse con la comida, una o dos veces al día.

Adultos, incluidos adolescentes y ancianos:

El tratamiento con isotretinoína debe comenzarse con una dosis de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a la isotretinoína y algunos de los efectos adversos están relacionados con la dosis y varían en los distintos pacientes. Esto exige un ajuste individual de la posología durante el tratamiento. Para la mayoría de los pacientes, la dosis es de 0,5-1,0 mg/kg al día.

Las tasas de remisión y recidiva a largo plazo tienen una relación más estrecha con la dosis total administrada que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Se ha demostrado que no cabe esperar un efecto beneficioso sustancial añadido una vez alcanzada una dosis acumulada de isotretinoína de 120-150 mg/kg. La duración del tratamiento dependerá de la dosis diaria individual. Normalmente, es suficiente un ciclo de tratamiento de 16-24 semanas para conseguir la remisión.

En la mayoría de los pacientes se obtiene una eliminación completa del acné con un solo ciclo de tratamiento. En caso de recidiva manifiesta, puede considerarse la administración de otro ciclo de tratamiento con isotretinoína usando la misma dosis diaria y la misma dosis acumulada. Dado que puede observarse mejoría del acné hasta 8 semanas después de la interrupción del tratamiento, no debe considerarse el uso de otro ciclo de tratamiento hasta que haya pasado al menos este período.

Pacientes con insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal grave, el tratamiento debe comenzar con una dosis más baja (p. ej., 10 mg/día). Debe aumentarse luego la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente esté recibiendo la dosis máxima tolerada (véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Niños

La isotretinoína no está indicada en el tratamiento del acné prepuberal y no se recomienda en pacientes menores de 12 años.

Pacientes con intolerancia

En pacientes que muestren una intolerancia severa a la dosis recomendada, puede continuarse el tratamiento con una dosis inferior, lo que implica una mayor duración del tratamiento y un riesgo mayor de recidiva. Para conseguir la máxima eficacia posible en estos pacientes, debe continuarse normalmente el tratamiento con la dosis más alta tolerada.

4.3 Contraindicaciones

La isotretinoína está contraindicada en mujeres embarazadas o en la lactancia. (véase 4.6 “Embarazo y lactancia”).

La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa para la prevención del embarazo (véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La isotretinoína también está contraindicada en pacientes

- Con insuficiencia hepática
- Con valores excesivamente elevados de lípidos en sangre
- Con hipervitaminosis A
- Con hipersensibilidad a la isotretinoína o a cualquiera de los excipientes
- Que reciban tratamiento simultáneo con tetraciclinas (véase 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Programa para la prevención del embarazo

Este medicamento es TERATÓGENO

La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las siguientes condiciones del programa para la prevención del embarazo:

- La paciente sufre un acné grave (como el acné nodular o conglobata o el acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a ciclos adecuados de tratamiento convencional con antibacterianos sistémicos y tratamiento tópico (véase 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
- La paciente conoce el riesgo teratógeno.

- La paciente entiende la necesidad de hacer un seguimiento mensual riguroso.
- La paciente entiende y acepta la necesidad de realizar una anticoncepción eficaz, sin interrupción, un mes antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tratamiento y un mes después del final del tratamiento. Deben usarse al menos uno y preferiblemente dos métodos anticonceptivos complementarios, que incluyan un método de barrera.
- Aunque tenga amenorrea, debe seguir todas las recomendaciones sobre una anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Haber sido informada y comprender las consecuencias potenciales del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si hubiera riesgo de embarazo.
- Entiende la necesidad y acepta someterse a la realización de pruebas de embarazo antes, durante y 5 semanas después del final del tratamiento.
- Haber reconocido que entiende los riesgos y las precauciones necesarias asociadas al uso de isotretinoína.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que actualmente no sean sexualmente activas, a menos que el médico considere que existen razones convincentes que indiquen que no hay riesgo de embarazo.

El médico que prescribe este medicamento debe asegurarse de que:

- La paciente cumple las condiciones para la prevención del embarazo enumeradas antes, incluida la confirmación de que tiene un nivel suficiente de comprensión de las mismas
- La paciente ha reconocido las condiciones antes citadas.
- La paciente ha usado al menos uno y preferiblemente dos métodos anticonceptivos eficaces, incluido un método de barrera, durante al menos un mes antes de iniciar el tratamiento y sigue usando una anticoncepción eficaz durante todo el período de tratamiento y durante al menos un mes después de la interrupción del tratamiento.
- Se han obtenido resultados negativos en pruebas de embarazo antes, durante y 5 semanas después del final del tratamiento. Deben documentarse las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo, y se las remitirá para asesoramiento anticonceptivo si no están usando un método anticonceptivo eficaz.

Como requisito mínimo, las mujeres con riesgo posible de embarazo deben usar al menos un método anticonceptivo eficaz. Preferiblemente, la paciente debe usar dos métodos anticonceptivos complementarios, entre ellos un método de barrera. La anticoncepción debe continuarse durante al menos un mes después de interrumpir el tratamiento con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea.

Pruebas de embarazo

Según la práctica médica habitual, se recomienda la realización de pruebas de embarazo supervisadas médicamente con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml en los 3 primeros días del ciclo menstrual, del modo siguiente.

Antes del inicio del tratamiento:

Para descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar la anticoncepción, se recomienda que se realice una prueba de embarazo inicial supervisada médicamente y que se anoten su fecha y resultado. En pacientes sin menstruación regular, la elección del momento de esta prueba de embarazo debe reflejar la actividad sexual de la paciente, y debe realizarse aproximadamente 3 semanas después del momento en que la paciente mantuvo por última vez relaciones sexuales sin protección. El médico debe informar a la paciente sobre anticoncepción.

Debe realizarse también una prueba de embarazo supervisada médicamente durante la consulta en la que se prescriba la isotretinoína o en los 3 días previos a la consulta con el médico, y debe haberse retrasado hasta que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos

un mes. Esta prueba debe garantizar que la paciente no está embarazada cuando comienza el tratamiento con isotretinoína.

Visitas de seguimiento

Deben concertarse visitas de seguimiento a intervalos de 28 días. La necesidad de repetir las pruebas de embarazo supervisadas médicamente cada mes debe determinarse de acuerdo con la práctica médica habitual, valorando la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (reglas anormales, períodos ausentes o amenorrea). Cuando estén indicadas, deben realizarse pruebas de embarazo de seguimiento el día de la visita al médico o en los dos días previos a la consulta con el médico.

Final del tratamiento

Cinco semanas después de interrumpir el tratamiento, las mujeres deben someterse a una última prueba para descartar el embarazo.

Limitaciones de prescripción y de dispensación

Las prescripciones de isotretinoína para las mujeres en edad fértil deben limitarse a 30 días de tratamiento, y la continuación del tratamiento exige una nueva prescripción. Lo ideal es que la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación de isotretinoína tengan lugar en el mismo día. La isotretinoína debe dispensarse en los 7 días siguientes a la prescripción, como máximo.

Pacientes varones

No existen pruebas indicativas de que la toma de isotretinoína afecte a la fecundidad o la descendencia de los pacientes varones. No obstante, hay que recordarles que no deben compartir la medicación con nadie, y particularmente con mujeres.

Otras precauciones

Debe instruirse a los pacientes para que no entreguen nunca este medicamento a otra persona y para que devuelvan todas las cápsulas no usadas a su farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con isotretinoína ni en el mes siguiente a su interrupción debido al posible riesgo para el feto de una receptora de la transfusión que esté embarazada.

Material educativo

Para ayudar a los médicos, a los farmacéuticos y a los pacientes a evitar la exposición del feto a la isotretinoína, el titular de la autorización de comercialización facilitará material educativo en el que se insistirá en las precauciones sobre la teratogenicidad de la isotretinoína, se darán consejos sobre anticoncepción antes de que se inicie el tratamiento y se orientará sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo.

El médico debe dar a todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, la información completa para el paciente sobre el riesgo teratógeno y las medidas estrictas que se recogen en el programa para la prevención del embarazo.

Trastornos psiquiátricos

Se han comunicado casos de depresión, síntomas psicóticos y, excepcionalmente, intentos de suicidio y suicidios en pacientes tratados con isotretinoína (véase 4,8 “Reacciones adversas”). Es preciso adoptar precauciones especiales en los pacientes con antecedentes de depresión, y debe vigilarse a todos los pacientes en busca de signos de depresión y, cuando sea necesario, se les remitirá a un especialista para su tratamiento adecuado. No obstante, la interrupción del tratamiento con isotretinoína puede no ser suficiente para aliviar los síntomas, por lo que puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica más detenida.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Ocasionalmente se observa exacerbación aguda del acné durante el período inicial, pero remite con la continuación del tratamiento, por lo general en 7-10 días, y no suele precisar ajuste de la dosis.

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

Deben evitarse la dermoabrasión química agresiva y el tratamiento con láser cutáneo en pacientes que reciban isotretinoína durante un período de 5-6 meses después del final del tratamiento debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en zonas atípicas y más raramente de hiper o hipopigmentación postinflamatoria en las zonas tratadas. Debe evitarse la depilación con cera en los pacientes tratados con isotretinoína durante un mínimo de 6 meses después del tratamiento debido al riesgo de abrasión epidérmica.

Debe evitarse la administración simultánea de isotretinoína y agentes contra el acné queratolíticos o exfoliantes tópicos, puesto que puede aumentar la irritación local.

Debe aconsejarse a los pacientes que usen una pomada o crema hidratante de la piel y un protector labial desde el inicio del tratamiento, puesto que es probable que la isotretinoína cause sequedad de piel y de los labios.

Trastornos oculares

La sequedad de ojos, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y la queratitis suelen resolverse después de suspender el tratamiento. La sequedad de ojos puede mejorar mediante la aplicación de una pomada ocular lubricante o de tratamiento con lágrimas artificiales. Puede producirse intolerancia a las lentes de contacto, que puede obligar al paciente a usar gafas durante el tratamiento.

También se ha comunicado disminución de la visión nocturna, que en algunos pacientes apareció de forma súbita (véase 4.7 “Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas”). Los pacientes que presenten dificultades visuales deben remitirse a un oftalmólogo para valoración experta. Puede ser necesario retirar la isotretinoína.

Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo

Se han comunicado mialgias, artralgias y elevación de los valores séricos de creatina fosfoquinasa en pacientes que reciben isotretinoína, especialmente en los que realizan una actividad física vigorosa (véase 4.8 “Reacciones adversas”).

Se han producido cambios óseos, como cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis y calcificación de tendones y ligamentos, después de varios años de administración a dosis muy altas para tratar trastornos de la queratinización. Los niveles de dosis, la duración del tratamiento y la dosis total acumulada en estos pacientes generalmente superaron con mucho los recomendados para el tratamiento del acné.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal benigna, algunos de ellos con el uso simultáneo de tetraciclinas (véanse 4.3 “Contraindicaciones” y 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal benigna son cefalea, náuseas y vómitos, trastornos visuales y papiledema. Los pacientes que desarrollen hipertensión intracraneal benigna deben suspender la isotretinoína inmediatamente.

Trastornos hepato biliares

Deben determinarse las enzimas hepáticas antes del tratamiento, un mes después de su inicio y posteriormente a intervalos trimestrales, a menos que esté indicada clínicamente una vigilancia más frecuente. Se han comunicado elevaciones pasajeras y reversibles de las transaminasas hepáticas. En muchos casos, estos cambios han estado dentro del intervalo normal y los valores han vuelto a las cifras basales durante el tratamiento. Sin embargo, en caso de una elevación persistente y clínicamente relevante de los niveles de las transaminasas, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de la isotretinoína. Por tanto, puede administrarse isotretinoína a los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda comenzar con una dosis baja y aumentarla gradualmente hasta la dosis máxima tolerada (véase la sección 4.2 "Posología y forma de administración").

Metabolismo de los lípidos

Deben determinarse los lípidos séricos (valores en ayunas) antes del tratamiento, un mes después del inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos trimestrales, a menos que esté indicada clínicamente una vigilancia más frecuente. Los valores elevados de lípidos séricos suelen volver a la normalidad al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, y pueden responder también a las medidas dietéticas.

La isotretinoína se ha asociado a un aumento de los niveles plasmáticos de los triglicéridos. Debe suspenderse la isotretinoína si no puede controlarse la hipertrigliceridemia a un nivel aceptable o si se producen síntomas de pancreatitis (véase 4.8 "Reacciones adversas"). Los niveles superiores a 800 mg/dl o 9 mmol/l se asocian a veces a pancreatitis aguda, que puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales

La isotretinoína se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. Los pacientes que sufran diarrea intensa (hemorrágica) deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con isotretinoína.

Reacciones alérgicas

Se han comunicado raras veces reacciones anafilácticas, en algunos casos después de la exposición tópica previa a retinoides. Las notificaciones de reacciones alérgicas cutáneas son infrecuentes. Se han comunicado casos graves de vasculitis alérgica, a menudo con púrpura (hematomas y placas rojas), en las extremidades con afectación extracutánea. Si aparecen reacciones alérgicas graves, hay que interrumpir el tratamiento y realizar una vigilancia detenida.

Pacientes de alto riesgo

En pacientes con diabetes, obesidad, alcoholismo o un trastorno del metabolismo lipídico sometidos a tratamiento con isotretinoína, pueden ser necesarias determinaciones más frecuentes de los valores séricos de lípidos o glucosa sanguínea. Se han comunicado casos de elevación de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los pacientes no deben tomar vitamina A como medicamento concomitante debido al peligro de que se produzca hipervitaminosis A.

Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal benigna (*pseudotumor cerebri*) con el uso concomitante de isotretinoína y tetraciclinas. Por consiguiente, debe evitarse el tratamiento concomitante con tetraciclinas (véanse 4.3 "Contraindicaciones" y 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

4.6 Embarazo y lactancia

El embarazo es una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína (véase 4.3 "Contraindicaciones"). Si se produce embarazo a pesar de estas precauciones durante el tratamiento con isotretinoína o en el mes siguiente, existe un gran riesgo de malformaciones muy intensas y graves en el feto.

Las malformaciones fetales asociadas a la exposición a la isotretinoína son anomalías del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones/anomalías cerebelosas, microcefalia), dismorfia facial, fisura palatina, anomalías del oído externo (ausencia de oído externo, conductos auditivos externos pequeños o ausentes), anomalías oculares (microftalmía), anomalías cardiovasculares (malformaciones conotruncuales como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, defectos septales), anomalías del timo y anomalías de las glándulas paratiroides. Hay también un aumento de la incidencia de aborto espontáneo.

Si se produce el embarazo en una mujer tratada con isotretinoína, debe interrumpirse el tratamiento y remitirse a la paciente a un médico especializado o con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento.

Lactancia:

La isotretinoína es muy lipófila, por lo que es muy probable que pase a la leche humana. Debido a la posibilidad de efectos adversos en la madre y el niño expuesto, está contraindicado el uso de isotretinoína en madres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Se han producido algunos casos de disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con isotretinoína, que en casos excepcionales ha persistido después del tratamiento (véanse 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.8 “Reacciones adversas”). Como en algunos casos la aparición de este problema fue súbita, debe advertirse a los pacientes de este posible problema y aconsejarseles que tengan cuidado al conducir o usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Los siguientes síntomas son las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia con la isotretinoína: sequedad de las mucosas, p. ej., de los labios, queilitis, de la mucosa nasal, epistaxis y de los ojos, conjuntivitis, sequedad de piel. Algunos de los efectos secundarios asociados al uso de isotretinoína son proporcionales a la dosis. Los efectos secundarios son generalmente reversibles después de modificar la dosis o suspender el tratamiento, aunque algunos pueden persistir después de la interrupción del tratamiento.

<i>Infecciones:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Infección bacteriana (mucocutánea) por grampositivos
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Anemia, Aumento de la velocidad de sedimentación globular, Trombocitopenia, Trombocitosis
Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Neutropenia
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Linfadenopatía
<i>Trastornos del sistema inmunitario:</i>	
Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Reacciones alérgica cutánea, Reacciones anafilácticas, Hipersensibilidad

<i>Trastornos metabólicos y nutricionales:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Diabetes mellitus, Hiperuricemia
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Depresión
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Comportamiento anormal, Trastorno psicótico, Intento de suicidio, Suicidio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Cefalea
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Hipertensión intracraneal benigna, Convulsiones, Somnolencia
<i>Trastornos oculares:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Blefaritis, conjuntivitis, Sequedad ocular, Irritación ocular
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Visión borrosa, Cataratas, Ceguera para los colores (deficiencias en la visión de los colores), Intolerancia a las lentillas, Opacidad corneal, Disminución de la visión nocturna, Queratitis, Papiledema (como signo de hipertensión intracraneal benigna), Fotofobia
<i>Trastornos del oído y el laberinto:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Alteración de la audición
<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 ($\geq 1/100, < 1/10$)	Epistaxis, Sequedad nasal, Nasofaringitis
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Broncospasmo (especialmente en pacientes con asma), Ronquera,
<i>Trastornos digestivos:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Colitis, Ileítis, Sequedad de garganta, Hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, Náuseas, Pancreatitis (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”),
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Elevación de las transaminasas (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”),
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Queilitis, Dermatitis, Sequedad de piel, Exfoliación localizada, Prurito, Erupción eritematosa, Fragilidad cutánea y riesgo de traumatismo por fricción
Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Alopecia
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Acné fulminante, Agravación del acné (exacerbación del acné), Eritema (facial), Exantema, Trastornos del pelo, Hirsutismo, Distrofia ungueal, Paroniquia, Reacción de fotosensibilidad, Granuloma piógeno, Hiperpigmentación cutánea, Aumento de la sudoración
<i>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Artralgias, Mialgias, Dolor de espalda (sobre todo en pacientes adolescentes)
Muy raros ($1/10.000$)	Artritis, Calcinosis (calcificación de ligamentos y tendones), Fusión prematura de las epífisis, Exostosis, (hiperostosis), Reducción de la densidad ósea, Tendinitis
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Glomerulonefritis

<i>Trastornos generales y problemas en el lugar de administración:</i>	
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Tejido de granulación (aumento de la formación de), Malestar general
<i>Pruebas de laboratorio:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Aumento de los triglicéridos sanguíneos, Disminución de las lipoproteínas de alta densidad,
Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Aumento del colesterol sanguíneo, Aumento de la glucemia, Hematuria, Proteinuria
Muy raros ($\leq 1/10.000$)	Aumento de la creatina fosfocinasa sanguínea

La incidencia de los acontecimientos adversos se calculó a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos con 824 pacientes y de los datos postcomercialización.

4.9 Sobredosis

La isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de la isotretinoína es baja, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en casos de sobredosis accidental. Las manifestaciones de la toxicidad aguda por vitamina A son cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Los signos y síntomas de la sobredosificación accidental o deliberada de isotretinoína probablemente serían similares. Cabe esperar que estos síntomas sean reversibles y desaparezcan sin necesidad de tratamiento.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados contra el acné de uso sistémico
Código ATC: D10BA01

Mecanismo de acción

La isotretinoína, es un estereoisómero del ácido all-transretinoico (tretinoína). Todavía no se conoce en detalle el mecanismo de acción exacto de la isotretinoína, pero se ha establecido que la mejoría observada en el cuadro clínico del acné grave se asocia a supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y a una reducción demostrada histológicamente del tamaño de las glándulas sebáceas. Además, se ha establecido un efecto antiinflamatorio dérmico de la isotretinoína.

Eficacia

La hipercornificación del revestimiento epitelial de la unidad pilosebácea produce un desprendimiento de los corneocitos al interior del conducto y el bloqueo por la queratina y el exceso de sebo. A continuación se forma un comedón y, con el tiempo, lesiones inflamatorias. La isotretinoína inhibe la proliferación de los sebocitos y parece actuar en el acné reiniciando el programa ordenado de diferenciación. El sebo es un sustrato importante para el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, de modo que la reducción de la producción de sebo inhibe la colonización bacteriana del conducto.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de la isotretinoína en el aparato digestivo es variable y lineal en relación con la dosis en el intervalo terapéutico. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la isotretinoína, porque el compuesto no está disponible como preparado intravenoso para uso en humanos, pero la extrapolación de los estudios en perros indicaría una biodisponibilidad sistémica bastante baja y variable. Cuando la isotretinoína se toma con alimentos, la biodisponibilidad se dobla en relación con la administración en ayunas.

Distribución

La isotretinoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (99,9 %). No se ha determinado el volumen de distribución de la isotretinoína en el ser humano, puesto que no está disponible como preparado intravenoso para uso en humanos. Se dispone de poca información sobre la distribución de la isotretinoína a los tejidos en el ser humano. Las concentraciones de la isotretinoína en la epidermis son sólo la mitad de las concentraciones séricas. Las concentraciones plasmáticas de la isotretinoína son unas 1,7 veces superiores a las de la sangre entera debido a la escasa penetración de la isotretinoína en los eritrocitos.

Metabolismo

Se han identificado tres metabolitos principales de la isotretinoína en el plasma después de su administración oral: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína, (ácido all-trans retinoico), y 4-oxo-tretinoína. Estos metabolitos han mostrado actividad biológica en varias pruebas *in vitro*. Se ha demostrado en un estudio clínico que la 4-oxo-isotretinoína es un contribuyente importante a la actividad de la isotretinoína (reducción de la tasa de excreción de sebo a pesar de la ausencia de efecto sobre los niveles plasmáticos de isotretinoína y tretinoína). Otros metabolitos menores son los conjugados glucurónidos. El metabolito principal es la 4-oxo-isotretinoína, cuyas concentraciones plasmáticas en estado estable son 2,5 veces mayores que las del compuesto original.

La isotretinoína y la tretinoína (ácido all-trans retinoico) se metabolizan de forma reversible (se interconvierten), por lo que el metabolismo de la tretinoína está ligado al de la isotretinoína. Se ha estimado que el 20-30 % de una dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.

La circulación enterohepática puede desempeñar un papel importante en la farmacocinética de la isotretinoína en el ser humano. En estudios de metabolismo *in vitro* se ha demostrado que varias enzimas CYP participan en el metabolismo de la isotretinoína a 4-oxo-isotretinoína y tretinoína. No hay ninguna isoforma que parezca tener un papel predominante. La isotretinoína y sus metabolitos no afectan significativamente a la actividad de enzimas CYP.

Eliminación

Después de la administración oral de isotretinoína marcada radiactivamente, se recuperan fracciones aproximadamente iguales de la dosis en la orina y las heces. Tras la administración oral de isotretinoína, la semivida de eliminación terminal del fármaco intacto en pacientes con acné alcanza un valor medio de 19 horas. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es más prolongada, con un valor medio de 29 horas.

La isotretinoína es un retinoide fisiológico, y las concentraciones de los retinoides endógenos se alcanzan aproximadamente dos semanas después del final del tratamiento con isotretinoína.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Dado que la isotretinoína está contraindicada en los pacientes con alteración hepática, la información disponible sobre la cinética de la isotretinoína en esta población de pacientes es limitada. La insuficiencia renal no reduce significativamente el aclaramiento plasmático de la isotretinoína o la 4-oxo-isotretinoína.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica

En un estudio a largo plazo en ratas durante 2 años (dosis de isotretinoína de 2, 8 y 32 mg/kg/día) se hallaron signos de caída parcial del pelo y elevación de los triglicéridos plasmáticos en los grupos con las dosis más altas. Por lo tanto, el espectro de efectos secundarios de la isotretinoína en el roedor se parece mucho al de la vitamina A, pero no incluye las calcificaciones masivas de tejidos y órganos

observadas con la vitamina A en la rata. Los cambios en los hepatocitos observados con la vitamina A no se produjeron con la isotretinoína.

Todos los efectos secundarios del síndrome de hipervitaminosis A observados se invertían espontáneamente después de la retirada de la isotretinoína. Incluso los animales experimentales en mal estado general se habían recuperado notablemente en 1-2 semanas.

Teratogenicidad

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

La capacidad teratogena de la isotretinoína tiene consecuencias terapéuticas para la administración a mujeres en edad fértil (véanse 4.3 “Contraindicaciones”, 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 4.6 “Embarazo y lactancia”).

Fertilidad

La isotretinoína, a dosis terapéuticas, no afecta al número, la movilidad ni la morfología de los espermatozoides y no pone en riesgo la formación y el desarrollo del embrión por parte de los varones que toman isotretinoína.

Mutagénesis

No se ha demostrado que la isotretinoína sea mutágena ni cancerígena en estudios *in vitro* ni en pruebas *in vivo* en animales, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

<5 mg:

Contenido de las cápsulas:

Aceite de soja refinado

Cera de abeja amarilla

Aceite vegetal hidrogenado (derivado del aceite de soja)

Recubrimiento de las cápsulas:

Glicerina

Gelatina

Agua purificada

Pasta de óxido de hierro rojo (E172)

Pasta de óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Lecitina

Triglicéridos de cadena media

Tinta negra

Componentes de la tinta de impresión negra:

Ftalato acetato de polivinilo

Óxido de hierro negro (E172)

Macrogol 400

Propilenglicol

Hidróxido de amonio (38 %)>

<10 mg:

Contenido de las cápsulas:

Aceite de soja refinado

Cera de abeja amarilla

Aceite vegetal hidrogenado (derivado del aceite de soja)

Recubrimiento de las cápsulas:

Glicerina

Gelatina

Agua purificada

Pasta de óxido de hierro rojo (E172)

Lecitina

Triglicéridos de cadena media

Tinta negra

Componentes de la tinta de impresión negra:

Ftalato acetato de polivinilo

Óxido de hierro negro (E172)

Macrogol 400

Propilenglicol

Hidróxido de amonio (38 %)>

<20 mg:

Contenido de las cápsulas:

Aceite de soja refinado

Cera de abeja amarilla

Aceite vegetal hidrogenado (derivado del aceite de soja)

Recubrimiento de las cápsulas:

Glicerina

Gelatina

Agua purificada

Pasta de óxido de hierro rojo (E172)

Pasta de óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Lecitina

Triglicéridos de cadena media

Tinta negra

Componentes de la tinta de impresión negra:

Ftalato acetato de polivinilo

Óxido de hierro negro (E172)

Macrogol 400

Propilenglicol

Hidróxido de amonio (38 %)>

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original. Mantener el envase herméticamente cerrado para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister termoformado. Cada tira de blister está formada por un laminado triple opaco (PVC/PE/PVdC) que se cierra con una lámina de aluminio.

Tamaños de envase de 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 y 180. Puede que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>

Ninguna instrucción especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
Inglaterra

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO