

INSERTO

- 1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO**
Isocheck® 10
- 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**
Isocheck® 10: cada cápsula blanda contiene 10 mg de isotretinoína
Isocheck® 20: cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína

Excipientes con efecto conocido:
Isocheck® 10: 104,10 mg de aceite de soya refinado, 8,549 mg sorbitol líquido (no cristallizable), 0,114 mg Ponceau 4R
Isocheck® 20: 75,50 mg de aceite de soya refinado, 13,768 mg sorbitol líquido (no cristallizable)

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

- 3. **FORMA FARMACÉUTICA**
Cápsulas Blandas.
Isocheck® 10: Cápsula de gelatina blanda, opaca, de color rojo, forma oval, que contiene una masa aceitosa de color amarillo.
Isocheck® 20: Cápsula de gelatina blanda, opaca, de color marrón, forma oval, que contiene una masa aceitosa de color amarillo.

- 4.1. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**
Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné grave de cicatrización permanente) resistentes los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.
- 4.2. **Posología y forma de administración**
Isotretinoína solo puede prescribirse por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de 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 enteras sin masticar ni chupar, una o dos veces al día.
Adultos (incluidos adolescentes y personas de edad avanzada)
Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de isotretinoína de 0,5 mg/kg/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/día en la mayoría de los casos.
La remisión a largo plazo y las tasas de recidiva 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 adicionales. La duración del tratamiento dependerá de la dosis diaria. En general, basta con un tratamiento de 15 a 24 semanas para alcanzar la remisión.
En la mayoría de los casos, el acné desaparece al iniciar el tratamiento con un solo tratamiento. Si se produce una recidiva definitiva, puede plantearse la administración de otro ciclo de tratamiento con isotretinoína con las mismas dosis y acumulada. Como el acné puede seguir mejorando hasta 8 semanas después de suspender el tratamiento, no se debe plantearse ningún ciclo nuevo hasta que haya transcurrido, o bien, al menos, este período.

Pacientes con insuficiencia renal grave
El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal grave debe iniciarse con dosis más baja. Luego, se incrementará la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (Ver sección 4.4).

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

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 de la terapia y un mayor riesgo de recidivas. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, normalmente se mantiene la dosis máxima tolerada.

- 4.3. **Contraindicaciones**
Isotretinoína está contraindicada en las mujeres embarazadas y en las madres lactantes (Ver sección 4.6).
Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver sección 4.4).
Por último, la isotretinoína está contraindicada en los pacientes:
 - con insuficiencia hepática
 - con hiperlipidemia
 - con hipertensión arterial
 - con hiperesplenicidad a isotretinoína o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
 - con advertencias sobre excipientes. Este medicamento contiene aceite de soya refinado. No debe utilizarse en caso de alergia al marí o a la soya, que reciben tratamiento simultáneo con isotretinoína (Ver sección 4.5)

- 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**
Programa de prevención de embarazo
Este medicamento es TERATOGENICO.
La isotretinoína está contraindicada en las mujeres en edad fértil salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo:
 - El acné es grave (como el acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) y resistente al tratamiento adecuado con antibacterianos por vía sistémica y por vía tópica (véase 4.1).
 - 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 inintermitente 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 amenorea, 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 a la necesidad de consultar de inmediato cuando exista riesgo de esta contingencia.
 - La mujer entiende la intención 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 médico debe asegurar 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 quiera quedarse embarazada deberá seguir, al menos, un método anticonceptivo eficaz. Lo ideal es que la paciente incluya dos sistemas complementarios, incluido uno de barrera. La anticoncepción se continuará hasta, por lo menos, 1 mes después de interrumpir el tratamiento con isotretinoína. Alde las mujeres con amenorea.

Prueba de embarazo
De conformidad con las recomendaciones locales, las pruebas de embarazo bajo supervisión médica con una sensibilidad mínima de 25 mIU/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 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 efectuarán unas 3 semanas después de que la paciente haya mantenido o limitado la 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 durante 1 mes sin las medidas anticonceptivas. Con esta prueba se pretende asegurar que la paciente no se encuentra embarazada en el momento en que empieza 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 y los antecedentes menstruales recientes (irregularidad menstrual, falta o amenorea). 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 en los casos de que transcurran como máximo 7 días desde la fecha de prescripción.

Pacientes varones
Los datos disponibles indican que el nivel de exposición al fármaco de las madres que tienen contacto con el semen de pacientes que están recibiendo isotretinoína, no es de magnitud suficiente para que se asocié con los efectos adversos de la isotretinoína.
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 recibe la transfusión.
Trastornos psiquiátricos
Se han descrito casos de depresión, agravamiento de la depresión, ansiedad, tendencia agresiva, alteraciones del humor, síntomas psicóticos, y rara vez, ideas de suicidio, intento de suicidio o suicidio entre los pacientes tratados con isotretinoína (Ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de depresivos requieren especial atención; los signos de depresión se agravan en todos los casos. Si fuera necesario, se remitirá al paciente al especialista para que reciba el tratamiento adecuado, si fuese necesario. No obstante, la retirada de isotretinoína no siempre alivia los síntomas y, a veces, se requiere una nueva evaluación psiquiátrica o psicológica.

Trastornos de la piel del tejido subcutáneo
Durante el período inicial se observa, en ocasiones, una reagravación del acné, que suele remitir a los 7-10 días a pesar de mantener el tratamiento, por regla general, no se precisa ningún ajuste posológico.
Hay que evitar la exposición intensa a la luz solar o la radiación ultravioleta. En caso necesario, se utilizará un protector solar con un factor elevado (como mínimo, factor de protección solar 15).
Los pacientes tratados con isotretinoína deberán evitar cualquier tipo de dermabrasión química intensa o tratamiento cutáneo con líser hasta 5-6 meses después de terminar el tratamiento, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en las regiones apicales 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 exfoliantes por vía cutánea para combatir el acné, pues puede aumentar la irritación local.

Conviene que los pacientes utilicen una pomada o crema humectadora y un bálsamo labial desde el inicio del tratamiento, porque isotretinoína suele secar la piel y los labios.
En la postesterilización se han notificado reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme [EM], síndrome de Stevens-Johnson [SSJ] y necrosis epidérmica tóxica [NET] asociado al uso de isotretinoína. Dado que es difícil distinguir estos eventos de otras reacciones cutáneas que pueden producirse (ver sección 4.8), debe avisarse a los pacientes de los signos y síntomas y deberá realizarse un detallado control de reacciones cutáneas graves. En caso de sospecha de una reacción cutánea grave, deberá interrumpirse el tratamiento con isotretinoína.

Trastornos oculares
Normalmente, la sequedad ocular, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna (de inicio repentino en algunos casos, pero lo que puede afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas, ver sección 4.7) 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.
Los pacientes con dificultades visuales deberán acudir a un oftalmólogo para solicitar consejo. En ocasiones, hay que retirar isotretinoína.

Trastornos gastrointestinales
Se han descrito mialgias, artralgias y elevaciones de la creatinofosfatasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan ejercicios físicos vigorosos (Ver sección 4.8)

Se han comunicado lesiones óseas del tipo de cierre prematuro de la epifisis, hiperostosis y calcificaciones tendinosas y ligamentarias varios años después de la administración de dosis elevadas 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.
Hiperostosis intracaneal benigna
Se han publicado casos de hiperostosis intracaneal benigna, algunos de estos pacientes habían recibido al mismo tiempo tetraciclinas (Ver secciones 4.3 y 4.5). Los signos y los síntomas de la hiperostosis intracaneal benigna consisten en hinchazón en cébala, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y edema de pápila. Todo paciente con hiperostosis intracaneal benigna deberá suspender de inmediato isotretinoína.

Alteraciones hepato-biliares
Las alteraciones hepáticas se medían antes del tratamiento, 1 mes después de iniciar el mismo y luego en intervalos trimestrales durante el período establecido según criterio del médico, salvo que existieran indicaciones clínicas para proceder a una vigilancia más frecuentemente. Se han notificado 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.

Alteraciones de la función renal
La alteración de la función renal no influye en la farmacocinética de isotretinoína. Así pues, se puede administrar isotretinoína a los pacientes con alteración de la función renal. No obstante, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustar luego el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada (Ver sección 4.2).

Metabolismo sanguíneo
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 frecuente. Los valores elevados de los lípidos séricos suelen normalizarse al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y, además, pueden responder a las medidas dietéticas.
Isotretinoína se ha asociado con un aumento de los triglicéridos plasmáticos. Este medicamento se interrumpirá si no se logra controlar la hipertrigliceridemia hasta un límite aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis (Ver sección 4.8). Los valores que exceden de 800 mg/dL o de 9 mmol/L se acompañan, a veces, de pancreatitis aguda, que puede resultar mortal.

Trastornos gastrointestinales
Isotretinoína se ha asociado con enfermedad inflamatoria visceropélvica (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 cutáneos. Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se han descrito casos graves de reacciones alérgicas, con frecuencia asociado a purpura de las extremidades y afectación extracutánea. La aparición de reacciones alérgicas graves exige la interrupción del tratamiento una cuidadosa vigilancia.
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 padece 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.

Información sobre excipientes
Isocheck® 10: cápsulas blandas.
Contiene sorbitol líquido (no cristallizable). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas por contener Ponceau 4R [E124] puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.
Isocheck® 20: cápsulas blandas.
Contiene sorbitol líquido (no cristallizable). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5. **Interacción con otros medicamentos**
No debe administrarse vitamina A al mismo tiempo que isotretinoína debido al riesgo de hiperavitaminosis A.
Se han descrito casos de hiperostosis intracaneal benigna (pseudotumor cerebral) tras la administración concomitante de isotretinoína y tetraciclinas. Así pues, 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 incrementar la irritación local (ver sección 4.4).

4.6. **Fertilidad, embarazo y lactancia**
El embarazo representa una **contraindicación absoluta** para el tratamiento con isotretinoína (ver sección 4.3). Si a pesar de estas recomendaciones se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior, el riesgo de malformaciones fetales muy graves y edema de pápila considerablemente.

Embarazo
Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a isotretinoína comprenden alteraciones del sistema nervioso central (hidrocefalia), malformaciones y anomalías cardiovasculares, microcefalia, rasgos dismórficos faciales, hendidura palatina, anomalias del oído externo (ausencia del oído externo, conducto auditivo externo de pequeño tamaño o ausente), anomalías oculares (microftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones troncoconicas como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, comunicaciones intracardíacas o interventriculares), alteraciones de la glándula tiroides 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 en su experiencia en teratología, para su evaluación y consejo.

Lactancia
Isotretinoína es muy lipofílica y, por eso, pasa a la leche materna. Dados los posibles efectos adversos para la madre y el lactante, está contraindicado el uso de isotretinoína en las madres lactantes.

Fertilidad
La isotretinoína, en dosis terapéuticas, no altera el número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides (ver sección 5.3).

4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o 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 (ver secciones 4.4 y 4.8). Como algunos de estos casos se han manifestado de forma repentina, hay que advertir a los pacientes de este posible problema y aconsejarles prudencia cuando conduzcan vehículos o utilicen maquinaria.

Muy raramente se han notificado casos de somnolencia, mareos y alteraciones visuales. Se debe informar a los pacientes de que si sufren estos efectos no deben conducir, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad en la que estos síntomas pudieran poner en peligro de su vida.

4.8. **Reacciones adversas**
Los síntomas siguientes constituyen las reacciones adversas más comunes a isotretinoína: sequedad de las mucosas (quellitis, epistaxis, conjuntivitis 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 reversiones después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento por algunos persisten una vez finalizado éste.

Para clasificar la frecuencia se ha utilizado la siguiente convención:
Muy frecuentes (>10)
Frecuentes (>1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Infecciones	Infección mucocutánea por bacterias Gram positivas
Alteraciones hematológicas:	
Muy frecuentes	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis
Frecuentes	Neutropenia
Raras	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunario:	
Raras	Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales:	
Muy raras	Diabetes mellitus, hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos:	
Raros	Depresión, agravamiento de la depresión, tendencias agresivas, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo.
Muy raras	Alteraciones de conducta, trastorno psicótico, ideas de suicidio, tentativas de suicidio, suicidio
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuentes	Cefalea
Muy raras	Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia, mareos
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular
Muy raras	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 pápila (como síntoma de hipertensión intracaneal benigna), fotofobia, alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto:	
Muy raras	Alteraciones auditivas
Trastornos vasculares:	
Muy raras	Vasculitis (granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)
Trastornos respiratorios, tóxicos y medioambientales:	
Frecuentes	Epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis
Muy raras	Broncopneumonia (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera
Trastornos digestivos:	
Muy raras	Colitis, íleus, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (véase sección 4.4)
Trastornos hepato-biliares:	
Muy frecuentes	Aumento de las transaminasas (ver sección 4.4)
Muy raras	Hepatitis
Lesiones de la piel y tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes	Quellitis, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad de la piel (riesgo de lesión por raspado)
Raras	Alopexia
Muy raras	Acné fulminante, agravamiento del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, paroniquias, reacción de fotosensibilización, granuloma piloso, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración.
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes	Artralgias, mialgias, lumbalgia (sobre todo, entre los adolescentes)
Muy raras	Artritis, calciosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epifisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefritis
Trastornos generales y del lugar de administración:	Tijido de granulación (aumento de su formación), malestar
Exploraciones complementarias:	
Muy frecuentes	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad
Frecuentes	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria
Muy raras	Aumento de la creatinofosfatasa 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 sobredosisación 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 sobredosisación 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 anti acné por uso sistémico. Retinoides para el tratamiento del acné.
Código ATC: D10BA01
Mecanismo de acción
Isotretinoína es un estereoisómero del ácido hidro-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 en su totalidad 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 débil 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 sebos, al parecer, actué sobre el acné reajustando el programa ordenado de diferenciación celular. El sebo es el sustrato principal donde crece *Propionibacterium acnes*, de modo que la disminución de su producción inhibe la colonización bacteriana del conducto.

5.2. **Propiedades farmacocinéticas**
Absorción
La absorción gastrointestinal de isotretinoína es variable y guarda relación lineal con la dosis administrada, dentro del intervalo terapéutico. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de isotretinoína, pues no existe ninguna preparación que pueda administrarse por vía intravenosa a humanos; sin embargo, la extrapolación de los estudios en perros indica que la biodisponibilidad general es bastante elevada y variable. Si isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.
Distribución
Isotretinoína se ampara ampliamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina (99,9%). El volumen de distribución de isotretinoína en humanos no se ha determinado, porque no se dispone de ningún preparado de isotretinoína que pueda administrarse por vía intravenosa a estos. Existe muy poca información sobre la distribución de 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 hidro-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 para no modificar los valores plasmáticos de isotretinoína o de la tretinoína). Otros metabolitos menores son los glucuronatos. El metabolito principal de 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 hidro-transretinoico) se metabolizan (interconvierten) de forma reversible, por lo que el metabolito de tretinoína está vinculado al de isotretinoína. Se ha calculado que del 20 al 30% de la dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.

Excreción
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. Se no conoce ninguna isoforma aislada con un papel predominante. La isotretinoína y sus metabolitos no modifican de forma significativa la actividad del citocromo P450.

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.
Populaciones especiales
Alteración de la función hepática: como la isotretinoína está contraindicada para los pacientes con alteraciones de la función hepática, se dispone de muy poca información acerca de la cinética de este medicamento en esta población.
Alteración de la función renal: no se reduce significativamente la depuración plasmática de isotretinoína en los pacientes con alteración de la función renal.

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 es parece mucho el de la vitamina A, pero no incluye la calcificación tisular y orgánica masiva que presentan las ratas tratadas con vitamina A. La isotretinoína no produjo las alteraciones de los hepatocitos que se observan con la vitamina A.
Todos los efectos secundarios del síndrome de hiperavitaminosis A reversiones de forma espontánea tras retirar la isotretinoína. De hecho, incluso los animales de experimentación con un mal estado general se recuperaron casi íntegramente a los 2-3 semanas.

Teratogenidad
Como se sabe con otros derivados de la vitamina A, la isotretinoína resulta teratogénica y embriotóxica para los animales de experimentación. Debido a la potencial teratogenia de la isotretinoína, su administración a las mujeres en edad fértil está contraindicada salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

Fertilidad
La 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.

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

6. **DATOS FARMACÉUTICOS**
6.1. **Listas de excipientes**
Isocheck® 10:
Contenido de las cápsulas: aceite de soya refinado, aceite vegetal hidrogenado, cera blanca de abeja
Contenido de las cápsulas: gelatina, glicerol, sorbitol líquido (no cristallizable), ácido fumárico, metil hidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato, dióxido de titanio (E 171), sunset yellow (E 110), allura red (E 129) ponceau 4R (E 124).

Isocheck® 20
Contenido de las cápsulas: aceite de soya refinado, butil hidroxitoluenol, butil hidroxitoluenol, lecitina, sílica coloidal anhidra, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, aceite vegetal hidrogenado.
Recubrimiento de las cápsulas: gelatina, glicerol, sorbitol líquido (no cristallizable), ácido fumárico, metil hidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato, dióxido de hierro rojo (E 172), dióxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172).

6.2. **Incompatibilidades**
No procede.

6.3. **Período de validez**
2 años.
6.4. **Precauciones especiales de conservación**
Almacenarse a temperatura no mayor de 30°C, en lugar seco. Protéjase de la luz.
Mantener Isocheck® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
No utilice Isocheck® después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6.5. **Naturaleza y contenido del envase**
Isocheck® 10 se presenta en caja de cartón x3, 50 x100 Cápsulas Blandas en paquete Blister de Aluminio/PVC/PVDC Ámbar Oscuro.
Isocheck® 20 se presenta en caja de cartón x3, 50 x100 Cápsulas Blandas en paquete Blister de Aluminio/PVC/PVDC Ámbar Oscuro.

6.6. **Instrucciones de uso y manipulación**
Ninguna especial.
7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION**
PHARMACHECK PERU S.A.,
A. República de Panamá N° 2577, Urb. Balconillo
La Victoria, Lima - Perú
Tel: 211-4000
8. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**
Marzo 2010