República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5105-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 15 de Julio de 2021

Referencia: EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO OXAPHARMA S.A., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en Disposición DI-2017-12701-APN-ANMAT#MS, correspondiente a la especialidad medicinal denominada ISOTAN / ISOTRETINOINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS / ISOTRETINOINA 10 mg - ISOTRETINOINA 20 mg, Certificado Nº 58.552.

Que el error detectado recae la omisión en la descripción del laboratorio elaborador de las cápsulas blandas y en rótulos, prospectos e información para el paciente.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto Nº 1759/72 (T.O. 2017).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. – Rectifícase el error material detectado Disposición DI-2017-12701-APN-ANMAT#MS, inclúyase en el ítem laboratorio elaborador a: G.A. PHARMACEUTICALS S.A. (GAP S.A.), Domicilio del laboratorio elaborador: AGISSILAOU 46, AGIOS DIMITRIOS, ATHENAS, 17431, GRECIA.

ARTÍCULO 2°. – Autorízanse los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2021-55053008-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-55052869-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-55052720-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-55052444-APN-DERM#ANMAT; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-55053252-APN-DERM#ANMAT, para la especialidad medicinal ISOTAN / ISOTRETINOINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS / ISOTRETINOINA 10 mg y CÁPSULAS BLANDAS / ISOTRETINOINA 20 mg.

ARTICULO 3º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 58.552 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT

mb

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.15 00:41:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.15 00:41:25 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO – ESTUCHE

ISOTAN® 20

ISOTRETINOÍNA 20 mg

Cápsulas blandas

Uso Oral

Industria griega | Venta bajo receta archivada

Lote: | Vencimiento:

Formula: Cada cápsula blanda contiene: Isotretinoína 20,0 mg

Excipientes: Aceite de soja refinado, Cera amarilla, Aceite de soja hidrogenado, Aceite de soja parcialmente hidrogenado. Componentes de la cápsula blanda: Gelatina, Glicerol 99,5%, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo y Óxido de hierro amarillo.

Contenido: 30 cápsulas.

Posología: Según prescripción médica.

Conservación: Conservar a temperatura menor a 30°C, protegido de la luz y de la humedad, en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

E.M.A.M.S. CERTIFICADO Nº: 58.552

Elaborado por:
Elaborador de cápsulas blandas:
GAP S.A. Agissilaou 46, Agios Dimitrios Attiki, 17341, Grecia
Acondicionamiento primario y secundario:
PHARMATHEN INTERNACIONAL SA Industrial Park Sapes Rodopi pref., block N° 5. 69300 Rodopi, Grecia
PHARMATHEN SA Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Grecia
Acondicionamiento secundario:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Importado por:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata

ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.

TERATOGENO. Cumpla con las medidas de precaución.

(Símbolo de embarazo prohibido)

Nota: igual texto para estuches de 60, 90 y 120 cápsulas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55052720-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55052720-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo secundario prod. ISOTAN (20 mg) EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:11:20 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:11:20 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO – BLISTER

ISOTAN® 10

ISOTRETINOÍNA 10 mg

Cápsulas blandas

ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.

TERATOGENO. Cumpla con las medidas de precaución.

(Símbolo de embarazo prohibido)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55052869-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo primario prod. ISOTAN (10 mg) EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:11:43 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:11:44 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO – ESTUCHE

ISOTAN® 10

ISOTRETINOÍNA 10 mg

Cápsulas blandas

Uso Oral

Industria griega | Venta bajo receta archivada

Lote: | Vencimiento:

Formula: Cada cápsula blanda contiene: Isotretinoína 10,0 mg
Excipientes: Aceite de soja refinado, Cera amarilla, Aceite de soja hidrogenado, Aceite de soja parcialmente hidrogenado. Componentes de la cápsula blanda: Gelatina, Glicerol 99,5%, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo y Óxido de hierro amarillo.

Contenido: 30 cápsulas.

Posología: Según prescripción médica.

Conservación: Conservar a temperatura menor a 30°C, protegido de la luz y de la humedad, en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

E.M.A.M.S. CERTIFICADO Nº: 58.552

Elaborado por:
Elaborador de cápsulas blandas:
GAP S.A. Agissilaou 46, Agios Dimitrios Attiki, 17341, Grecia
Acondicionamiento primario y secundario:
PHARMATHEN INTERNACIONAL SA Industrial Park Sapes Rodopi pref., block N° 5. 69300 Rodopi, Grecia
PHARMATHEN SA Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Grecia
Acondicionamiento secundario:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Importado por:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata

ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.

TERATOGENO. Cumpla con las medidas de precaución.

(Símbolo de embarazo prohibido)

Nota: igual texto para estuches de 60, 90 y 120 cápsulas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053008-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55053008-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo secundario prod. ISOTAN (10 mg) EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:12:01 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:12:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

ISOTAN®

ISOTRETINOÍNA

Cápsulas blandas

Uso Oral

Industria griega | Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda contiene:

	Isotan 10 mg	Isotan 20 mg
Isotretinoína	10,0 mg	20,0 mg
Aceite de soja refinado	107,0 mg	214,0 mg
Cera amarilla	2,5 mg	5,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	20,0 mg	40,0 mg
Aceite de soja parcialmente hidrogenado	25,0 mg	50,0 mg
Componentes de la cápsula blanda:		
Gelatina	83,96 mg	130,610 mg
Glicerol 99,5%	34,16 mg	53,130 mg
Dióxido de titanio	1,82 mg	1,421 mg
Óxido de hierro rojo	0,63 mg	0,974 mg
Óxido de hierro amarillo	0,23 mg	0,356 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Retinoide para el tratamiento sistémico del acné.
INDICACIONES
Isotan está indicado para el tratamiento del acné nodular (o noduloquístico) recalcitrante severo y en el acné nodular severo que no ha tenido respuesta a los tratamientos convencionales, incluidos los antibióticos.
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES
Código ATC: D10B A01.
Grupo farmacoterapéutico: Retinoide para el tratamiento sistémico del acné.
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
La isotretinoína, principio activo de Isotan, es un estereoisómero sintético del ácido todo-transretinoico (tretinoína). Es muy eficaz en la terapéutica del acné porque actúa sobre todos los factores etiológicos de la enfermedad, producción de sebo, comedogénesis, colonización del conducto con P. acnes.
El mecanismo exacto de acción de Isotan no ha sido aún esclarecido en detalle, pero se ha establecido que la mejoría clínica del acné severo está asociada con la supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y la reducción histológicamente demostrada en su tamaño. Por otra parte, se ha establecido el efecto antiinflamatorio dérmico de la isotretinoína.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 11

Eficacia clínica
La hipercornificación del revestimiento epitelial de la unidad pilosebácea conduce al desprendimiento de los corneocitos en el interior del conducto y al bloqueo por queratina y exceso de sebo. Esto es seguido por la formación de un comedón y eventualmente, lesiones inflamatorias. Isotretinoína inhibe la proliferación de los sebocitos y parece actuar en el acné mediante el restablecimiento de un ordenado programa de diferenciación. El sebo constituye el principal sustrato para el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, de modo que al reducirse la producción del mismo se inhibe la colonización bacteriana del conducto.
Propiedades farmacocinéticas
Dado que la farmacocinética de la isotretinoína y sus metabolitos son lineales, sus concentraciones plasmáticas durante la terapia pueden ser pronosticadas a partir de los datos de una dosis única.
Esta propiedad también proporciona alguna evidencia de que la actividad de las enzimas que metabolizan drogas hepáticas no es inducida por la isotretinoína.
Absorción
La absorción de la isotretinoína del tracto gastrointestinal es variable; la absoluta biodisponibilidad no ha sido determinada, dado que el compuesto no está disponible como preparación intravenosa para uso humano; pero la extrapolación de estudios realizados en perros podría sugerir una biodisponibilidad sistémica absolutamente baja y variable. En los pacientes con acné estable el pico de concentración sanguínea (Cmáx.) de 310 ng/ml (intervalo 188 – 473 ng/ml) se observó 2-4 horas después de la dosis de 80 mg/día de isotretinoína tomada en ayunas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son de alrededor 1,7 mayores que las sanguíneas debido a su débil penetración en los eritrocitos.
Cuando la isotretinoína se administra con alimentos, la biodisponibilidad se duplica en relación con las condiciones de ayuno.
Distribución
La isotretinoína se liga extensamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (≥ 99,9 %); por lo tanto, la fracción libre de principio activo (farmacológicamente activa) de la isotretinoína es inferior al 0,1% por encima del amplio espectro de las concentraciones terapéuticas.
El volumen de distribución de la isotretinoína en los seres humanos no ha sido determinado, dado que este principio activo no está disponible como preparación intravenosa para uso humano.
Las concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio (Cmín. ss) de la isotretinoína en los pacientes con acné grave tratados con 40 mg dos veces por día oscilan entre 120 – 200 ng/ml; las concentraciones de 4-oxo-isotretinoína en estos pacientes fueron 2-5 veces superiores a las de isotretinoína. Se dispone de escasa información en seres humanos sobre su distribución en los tejidos. Las concentraciones de isotretinoína en la epidermis son aproximadamente la mitad de las plasmáticas.
Biotransformación
Después de la administración oral de isotretinoína, han sido identificados tres metabolitos principales en el plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ácido todo-transretinoico), y 4-oxo-tretinoína. El principal metabolito es 4-oxo-isotretinoína cuyas concentraciones plasmáticas en estado estable son 2,5 veces superiores a los del compuesto original. Se han detectado otros metabolitos secundarios, pero no han sido completamente identificados y probablemente incluyen conjugados glucurónidos.
Los metabolitos de isotretinoína han mostrado actividad biológica en varias pruebas *in vitro.* Así, el perfil clínico observado en los pacientes podría ser el resultado de la actividad farmacológica de la isotretinoína y sus metabolitos.
Dado que la isotretinoína y la tretinoína (ácido todo-transretinoico) son metabolizadas en forma reversible (= interconvertidas), el metabolismo de la tretinoína está interrelacionado con el de la isotretinoína. Se considera que 20-30% de la dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.
La circulación enterohepática puede tener una función significativa en la farmacocinética de la isotretinoína en los seres humanos.
Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de varias enzimas CYP están involucradas en el metabolismo de la isotretinoína y la tretinoína al 4-oxo-isotretinoína. Ninguna isoforma sola parece tener un papel predominante. Isotretinoína y sus metabolitos no afectan significativamente la actividad de CYP.
Eliminación
Después de la administración oral de isotretinoína radiomarcada, fracciones aproximadamente iguales de la dosis se recuperaron en la orina y en las heces. A continuación de la ingesta oral de isotretinoína, la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT
Página 2 de 11

vida media de eliminación terminal de la droga inmodificada en pacientes con acné tuvo un valor promedio de 19 horas. La vida media de eliminación terminal de la 4-oxoisotretinoína es más prolongada, con un valor promedio de 29 horas.
Dado que la isotretinoína es un retinoide fisiológico, las concentraciones de retinoides endógenos se alcanzan en el lapso aproximado de dos semanas después de finalizar la terapia con Isotan.
Farmacocinética en poblaciones especiales
Puesto que la isotretinoína está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática, se dispone de información limitada sobre la farmacocinética de este fármaco en esta población.
Datos preclínicos sobre seguridad
Potencial mutagénico y carcinogénico
En estudios *in vivo* o *in vitro* con animales, isotretinoína no se ha mostrado mutagénica o carcinogénica, respectivamente.
Toxicidad reproductiva
En dosis terapéuticas, la isotretinoína no afecta el número, motilidad y morfología de los espermatozoides, y no compromete la formación y el desarrollo del embrión por parte de los hombres que son tratados con la misma.
Teratogenicidad
En estudios con animales, la isotretinoína ha demostrado ser teratogénica y embriotóxica, al igual que otros derivados de la vitamina A.
Debido al potencial teratogénico de la isotretinoína, existen consecuencias terapeúticas para la administración a mujeres en edad reproductiva *(véanse Contraindicaciones; Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia).*
Otros
Toxicidad aguda
La toxicidad oral aguda de la isotretinoína se determinó en varias especies animales. La DL50 es de aproximadamente 2.000 mg/kg en conejos, 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 demostró pérdida parcial del pelo y niveles elevados de triglicéridos plasmáticos en los grupos de dosis más alta. El espectro de efectos adversos de la isotretinoína en los roedores es similar al de la vitamina A, pero no incluye las calcificaciones masivas de tejidos y órganos observados con la vitamina A en las ratas. Los cambios celulares hepáticos observados con la vitamina A no ocurrieron con la isotretinoína.
Todos los efectos adversos observados del síndrome de hipervitaminosis revirtieron en forma espontánea después de la suspensión de la isotretinoína. Incluso los animales utilizados en los estudios que se encontraban en un estado general deficiente, se habían recuperado en gran medida dentro de 1 – 2 semanas.
POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
La respuesta terapéutica a Isotan y sus efectos adversos están relacionados con la dosis y varían de un paciente a otro. Es necesario efectuar un ajuste posológico individual durante la terapia. La dosis inicial es de 0,5 mg/kg por día. Para la mayoría de los pacientes las dosis oscilan entre 0,5 y 1 mg/kg por día. En aquéllos con enfermedad muy severa o cuando las lesiones afectan al tronco se requieren dosis diarias más elevadas de hasta 2 mg/kg.
Una dosis acumulativa de 120 - 150 mg/kg por tratamiento ha sido documentada para incrementar los porcentajes de remisión y prevenir las recidivas. Por consiguiente, la duración de la terapia en cada paciente varía en función de la dosis diaria administrada. La remisión completa del acné a menudo se logra en 16 a 24 semanas. En los pacientes que manifiestan intolerancia severa a la dosis recomendada, el tratamiento debe continuarse con una dosis más baja con la consecuente prolongación de su duración.
En la mayoría de los pacientes (> 60%) la remisión completa se obtiene con un solo tratamiento. Ante una indudable recaída, debe restablecerse un nuevo ciclo de Isotan con la misma dosis diaria y la dosis acumulativa que tenía anteriormente. En estos casos, no obstante, deberá indicarse un intervalo de por lo menos 8 semanas antes de reiniciar el tratamiento.
Las cápsulas se ingerirán con las comidas en una sola toma o en dos tomas por día.

Dosificación de acuerdo con el peso corporal. Dosis total (mg/día)

Kg	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT
Página 3 de 11

40	20	40	80
50	25	50	100
60	30	60	120
70	35	70	140
80	40	80	160
90	45	90	180
100	50	100	200

CONTRAINDICACIONES

Isotan está contraindicado en:

● Mujeres potencialmente fértiles Mujeres en edad fértil, salvo que la paciente cumpla todas las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo *(véase Precauciones y advertencias).*

● Mujeres embarazadas o en período de lactancia Isotan está contraindicado en mujeres que están embarazadas o durante el amamantamiento *(véase Precauciones y advertencias).*

● Tetraciclinas

Pacientes que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas *(véase Precauciones y advertencias).*

● Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática *(véase Precauciones y advertencias).*

● Hipervitaminosis A

Pacientes con hipervitaminosis A preexistente *(véase Reacciones adversas).*

● Valores elevados de lípidos en sangre

Pacientes con valores excesivamente elevados de lípidos en sangre *(véase Precauciones y advertencias).*

● Hipersensibilidad

Isotan está también contraindicado en pacientes hipersensibles a la isotretinoína o a cualquiera de sus excipientes. Isotan contiene aceite de soja, aceite de soja parcialmente hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. Por lo tanto, Isotan está contraindicado en pacientes alérgicos a la soja.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Generales

Isotan es **TERATOGÉNICO.**

Existe un riesgo extremadamente alto de que se produzcan malformaciones en el niño si el embarazo sobreviene durante la administración oral de Isotan en cualquier cantidad, incluso durante breves períodos. Potencialmente todos los fetos expuestos pueden ser afectados.

Isotan está contraindicado en toda mujer susceptible de quedar embarazada, salvo que la paciente cumpla todas las condiciones del **Programa de Prevención del Embarazo**.

En forma oral y escrita debe informarse a la paciente sobre el Programa de Prevención del Embarazo.

Programa de Prevención del Embarazo

La paciente femenina debe asegurarse que:

● Conoce el riesgo teratogénico.

● Es responsable para interpretar y cumplir con las instrucciones.

● Debe ser informada por el médico del riesgo de quedar embarazada durante el tratamiento con Isotan y un mes después del mismo.

● Conoce y acepta la necesidad de una efectiva anticoncepción sin ninguna interrupción durante un mes antes de comenzar la terapia con Isotan, durante la misma, y un mes después de su discontinuación. Debe utilizar por lo menos una, y preferiblemente dos formas complementarias de anticoncepción, incluyendo un método de barrera (como el uso de preservativo).

● Debe tener un resultado negativo de un test de embarazo responsable dentro de los 11 días antes del comienzo de la terapia (el primer test deberá ser hecho en sangre). Debe someterse a un test de embarazo durante el tratamiento y un mes después de finalizado el mismo.

● Debe iniciar la terapia con Isotan sólo el segundo o tercer día del próximo período menstrual normal.

● Debe ser advertida de la posibilidad de fracaso de la contracepción.

● Conoce la necesidad de un riguroso seguimiento sobre una base mensual.

● Está informada y conoce las consecuencias potenciales del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 4 de 11

● Aun cuando la paciente tenga amenorrea debe seguir todos los consejos sobre una contracepción efectiva.
● En caso de una recidiva de la afección, la paciente debe también utilizar las mismas medidas ininterrumpidas y efectivas un mes antes de, durante y un mes después del tratamiento con Isotan y debe continuar con las mismas evaluaciones de embarazo responsable.
● La paciente debe conocer completamente las precauciones y confirmar su buena disposición para cumplir con las medidas contraceptivas responsables como se le explicara.
● La paciente debe utilizar y ser capaz de cumplir con las medidas contraceptivas obligatorias.
Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no están sexualmente activas, salvo que el médico considere que hay razones convincentes para indicar que no existe riesgo de embarazo. Incluso a las pacientes mujeres que normalmente no emplean anticonceptivos por tener antecedentes de infertilidad (excepto en caso de histerectomía) o que aseguran ausencia de actividad sexual se les debe aconsejar el empleo de medidas contraceptivas efectivas mientras reciben Isotan, siguiendo las normas descriptas anteriormente.
El médico que prescribe el medicamento debe asegurarse que
● La paciente debe tener formas severas de acné (acné nodular o conglobata, o acné con riesgo de cicatrices permanentes) y acné cuya respuesta ha fracasado a las terapias estándares con antibacterianos sistémicos y terapia tópica.
● Deben obtenerse resultados negativos del test de embarazo antes (el primer test deberá ser hecho en sangre), durante y un mes después de finalizar el tratamiento. Los datos y los resultados de las pruebas de embarazo deben ser documentadas.
● La paciente ha utilizado por lo menos uno y con preferencia dos métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un método de barrera (como el uso de preservativos), por lo menos un mes antes de comenzar el tratamiento y continuar el uso de contracepción efectiva durante todo el período de tratamiento y por lo menos un mes después de finalizado el mismo.
● La paciente cumple con las condiciones de prevención del embarazo como se mencionara anteriormente, incluyendo la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión.
● La paciente ha comprendido las condiciones mencionadas anteriormente.
● La paciente ha firmado el consentimiento informado por duplicado.
● En el caso que la paciente sea menor de 21 años el médico deberá hacer firmar el consentimiento informado a la paciente y a su representante legal.
● Según la opinión y discreción del médico, antes de iniciar el tratamiento puede ser necesario una consulta de la paciente a un ginecólogo u otro profesional especialista en la prevención de embarazo o descartar otras patologías como ovario poliquístico, endometriosis y/o trastornos de la alimentación.
● Si a pesar de estas precauciones se presentara un embarazo durante el tratamiento con Isotan o en el mes siguiente, existe un gran riesgo de muy severas malformaciones en el feto (que involucran en particular el sistema nervioso central, el corazón y los grandes vasos sanguíneos). También existe el riesgo incrementado de aborto espontáneo.
● Si el embarazo sobreviene, suspender el uso de isotretinoína en toda paciente embarazada e informar inmediatamente a la A.N.M.A.T. (Departamento de Farmacovigilancia):
(011) 4340-0866 y/o al laboratorio titular del certificado [Oxapharma S.A.: (011) 4463-0756].
La paciente deberá ser derivada a un ginecólogo-obstetra para su evaluación.
● El médico prescriptor comunicará cualquier reacción adversa al laboratorio titular del certificado o al Departamento de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T.
● ***Anticoncepción***
● A las pacientes femeninas se les debe proporcionar información comprensible sobre la prevención del embarazo y deben ser derivadas para que sean aconsejadas si ellas no utilizan contracepción efectiva.
● Como mínimo requerimiento, las pacientes femeninas con riesgo potencial de embarazo deben utilizar por lo menos un método anticonceptivo efectivo. Con preferencia la paciente debe usar dos formas complementarias de contracepción, incluyendo un método de barrera (como el uso de preservativo).
Estas medidas deben continuar por lo menos durante un mes después de finalizar el tratamiento con Isotan, incluso en pacientes con amenorrea.
● ***Test de embarazo***

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT
Página 5 de 11

Según la práctica local, se recomienda que los tests de embarazo supervisados médicamente con una sensibilidad mínima de 25 MUI/ml se realicen en los primeros 3 días del ciclo menstrual, de la siguiente manera:

● *Antes de comenzar la terapia:*

Con el fin de excluir la posibilidad de embarazo antes de comenzar la contracepción, se recomienda realizar un test de embarazo inicial en sangre supervisado médicamente y registrar su fecha y su resultado. En pacientes sin menstruaciones regulares, la oportunidad de este test de embarazo podría reflejar la actividad sexual de la paciente y podría ser emprendido aproximadamente tres semanas después que la paciente haya tenido relaciones sexuales no protegidas.

Un test de embarazo supervisado médicamente podría también realizarse durante la consulta en la que es prescripto Isotan o en los tres días de la visita al médico, y podría ser demorado hasta que la paciente haya utilizado contracepción efectiva durante por lo menos un mes. El test podría asegurar a la paciente que no está embarazada cuando comienza el tratamiento con Isotan.

● *Visitas posteriores:*

Las visitas posteriores deben organizarse con intervalos de 30 días. La necesidad de los tests de embarazo repetidos supervisados médicamente cada mes debe ser determinada según la práctica local, teniendo en consideración la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, períodos faltantes o amenorrea). Si estuviera indicado, los siguientes tests de embarazo deben realizarse en el día de la visita al médico que prescribe el medicamento o en los tres días antes de la misma.

● *Finalización del tratamiento:*

Un mes después de la finalización del tratamiento, la mujer debe someterse a un test de embarazo final para excluir el embarazo.

El farmacéutico debe asegurarse que:

● Las recetas de Isotan para mujeres potencialmente fértiles deben limitarse a 30 días de tratamiento y la continuación del mismo requiere una nueva receta. Lo ideal sería que el test de embarazo, la emisión de la receta y la administración de Isotan se diera en el mismo día.

● La administración de Isotan debería comenzar dentro de un máximo de 7 días de la prescripción.

La información total para el paciente sobre el riesgo teratogénico y las medidas estrictas de prevención del embarazo tal como se especifican en el **Programa de Prevención del Embarazo** deben ser proporcionadas por el médico a todos los pacientes, tanto hombres como mujeres.

Pacientes masculinos

Los datos disponibles indican que el nivel de exposición materna del semen y del fluido seminal de los pacientes que reciben Isotan no es de suficiente magnitud como para estar asociado con los efectos teratogénicos del mismo. Los pacientes masculinos deben recordar que ellos no deben compartir su medicación con nadie, en particular con las mujeres.

Precauciones adicionales

Las preparaciones de progesterona microdosificadas (minipíldoras) pueden ser un inadecuado método anticonceptivo durante la terapia con Isotan.

Se les indicará a los pacientes que no entreguen nunca este medicamento a otra persona y que, cuando termine el tratamiento, devuelvan las cápsulas blandas no utilizadas al farmacéutico. Los pacientes deben evitar donar sangre durante, y dentro del lapso de un mes después de la finalización del tratamiento con Isotan, para prevenir una exposición accidental y el riesgo potencial para el feto ante una transfusión durante el embarazo.

Reacciones severas de la piel

La exacerbación aguda del acné se ha visto en forma ocasional durante el período inicial, pero ésta se mitiga con el tratamiento continuado, generalmente dentro de 7-10 días, y generalmente no requiere ajustes posológicos.

La exposición a la intensa luz solar o a los rayos UV debe ser evitada.

Si es necesario debe utilizarse un protector solar con factor de alta protección de por lo menos FPS 15.

La dermoabrasión química agresiva y el tratamiento con láser deben ser evitados en pacientes tratados con Isotan y durante un período de 5-6 meses después de la finalización del tratamiento, debido al riesgo de cicatrices hipertróficas en áreas atípicas y muy raramente hiper o hipopigmentación en áreas tratadas. La depilación con cera debe ser evitada en pacientes tratados con Isotan y por lo menos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 11

durante un período de 6 meses después del tratamiento, debido a la posibilidad de remoción epidérmica, cicatrices o dermatitis.
La administración simultánea de Isotan con agentes queratolíticos tópicos o antiacné exfoliativos debe ser evitada, dado que la irritación local puede incrementarse.
Los pacientes deben ser advertidos de la conveniencia de utilizar un ungüento hidratante de la piel o crema y un bálsamo labial desde el comienzo del tratamiento, dado que es probable que Isotan provoque sequedad de la piel y de los labios.
En el período poscomercialización se han notificado reacciones severas de la piel [por ejemplo, eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)] asociadas con isotretinoína. Estos eventos pueden ser serios y ocasionar decesos, episodios con amenaza de vida, hospitalización o incapacidad. Los pacientes deben ser controlados estrechamente por reacciones de piel severas y la discontinuación de Isotan debe ser considerada si se justifica.
Desordenes psiquiátricos
En pacientes tratados con isotretinoína se han notificado depresión, síntomas psicóticos y muy raramente intentos de suicidio y suicidio *(véase Reacciones adversas).* No se ha establecido una relación causal para estos eventos. Deberá prestarse un cuidado especial a los pacientes con antecedentes de depresión y todos los pacientes deben ser controlados ante la aparición de signos de depresión y en caso necesario derivados a una terapia adecuada. Sin embargo, la discontinuación de Isotan puede no aliviar los síntomas, y por lo tanto, la evaluación psiquiátrica y psicológica puede ser necesaria.
Alteraciones del lipidograma
Los lípidos séricos (valores en ayunas) deben ser controlados, 1 mes después del comienzo de la terapia, y posteriormente con intervalos de 3 meses, salvo que esté clínicamente indicado un monitoreo más frecuente. Los valores de lípidos séricos generalmente vuelven a la normalidad con la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. Los cambios en los lípidos séricos pueden también resolverse en respuesta a las medidas dietéticas. Se recomienda controlar las elevaciones significativas de los triglicéridos séricos, dado que los niveles que exceden los 800 mg/dl o 9 mmol/l se asocian a veces con pancreatitis aguda, conocida por ser potencialmente fatal *(véase Reacciones adversas)*. Por lo tanto, Isotan debe ser discontinuado si se manifiestan hipertrigliceridemia o síntomas de pancreatitis.
Pseudotumor cerebral – Hipertensión Intracraneana Benigna
Se han comunicado casos raros de hipertensión intracraneana benigna (pseudotumor cerebral), algunos de los cuales estaban involucrados con el uso simultáneo de tetraciclinas (véase *Interacciones*). Los signos y síntomas de esta patología incluyen cefalea, náuseas y vómitos, trastornos visuales y papiledema. Los pacientes que desarrollen esta afección deben discontinuar el empleo de Isotan en forma inmediata. Por lo tanto, el tratamiento simultáneo con tetraciclinas debe ser evitado.
Reacciones alérgicas y reacciones alérgicas severas
Raramente se han notificado reacciones anafilácticas y sólo después de la exposición tópica previa a los retinoides. Se han comunicado en forma poco frecuente reacciones cutáneas alérgicas. Se han informado también casos serios de vasculitis alérgica, a menudo con púrpura (moretones y manchas rojas) de las extremidades y compromiso extracutáneo. Las reacciones alérgicas severas requieren interrupción de la terapia y estricto control.
Hepatotoxicidad y trastornos hepatobiliares
La función hepática y las enzimas deben ser controladas antes y un mes después del comienzo del tratamiento, y posteriormente con intervalos de 3 meses, salvo que clínicamente estén indicados controles más frecuentes. Se han informado aumentos reversibles y transitorios en las transaminasas hepáticas. En muchos casos estos cambios estuvieron dentro de los límites normales y los valores retornaron a los niveles basales durante el tratamiento. Sin embargo, cuando los niveles de transaminasas exceden los normales, puede ser necesario reducir la dosis o discontinuar el medicamento.
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético
Pueden manifestarse mialgia, artralgia y creatinfosfoquinasa sérica aumentada y pueden estar asociadas con tolerancia reducida al ejercicio enérgico *(véase Reacciones adversas).*
Pueden presentarse cambios óseos, incluyendo cierre epifisario prematuro, hiperostosis y calcificaciones de tendones y ligamentos después de varios años de administración con altas dosis para tratar trastornos de la queratinización. Los niveles de dosis, la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total en estos pacientes generalmente exceden ampliamente aquellas recomendadas para

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT
Página 7 de 11

el tratamiento del acné. Sin embargo, debe realizarse una evaluación cuidadosa de la proporción riesgo/beneficio en cada paciente.

Desordenes oculares - trastornos visuales

Ojos secos, opacidades de la córnea, disminución de la visión nocturna, queratitis, blefaritis y conjuntivitis generalmente se resuelven después de la discontinuación de Isotan. Un ungüento lubricante para los ojos o la aplicación de terapia de reemplazo de lágrimas puede ayudar en el caso de los ojos secos. Debido a la posible aparición de queratitis, los pacientes con ojos secos deben ser controlados. Aquéllos que experimenten dificultades visuales deben ser derivados a un examen oftalmológico experto y el retiro de Isotan debe ser considerado. Puede manifestarse intolerancia a las lentes de contacto, lo cual puede requerir que el paciente use anteojos durante el tratamiento.

Durante el tratamiento con Isotan puede presentarse disminución de la visión nocturna y en raras instancias este fenómeno persistió después de la discontinuación de la terapia *(véase Reacciones adversas).* Dado que en algunos pacientes el comienzo de este efecto es súbito, es preciso advertirles sobre este potencial problema y aconsejarles que tomen las precauciones cuando conducen u operan cualquier maquinaria durante la noche. Los trastornos visuales deben ser cuidadosamente monitorizados.

Trastornos digestivos

Isotretinoína se ha vinculado con enteropatías inflamatorias (incluyendo ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. Aquéllos que experimentan diarrea severa (hemorrágica) deben discontinuar Isotan en forma inmediata. Se han informado casos de náuseas, diarrea severa, enfermedades inflamatorias intestinales, tales como colitis, ileítis y hemorragias.

Trastornos renales y urinarios

La insuficiencia renal severa y la insuficiencia renal no afectan la farmacocinética de isotretinoína. Por lo tanto, Isotan puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja y titulada hasta la máxima dosis tolerada.

Pancreatitis

Se recomienda controlar las elevaciones significativas de los triglicéridos séricos, dado que los niveles que exceden los 800 mg/dl o 9 mmol/l se asocian a veces con pancreatitis aguda, conocida por ser potencialmente fatal. Por lo tanto, Isotan debe ser discontinuado si se manifiestan hipertrigliceridemia o síntomas de pancreatitis.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Isotretinoína se ha vinculado con enteropatías inflamatorias (incluyendo ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. Aquéllos que experimentan diarrea severa (hemorrágica) deben discontinuar Isotan en forma inmediata.

Pacientes de alto riesgo

En pacientes de alto riesgo con diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo lipídico sometidos a tratamiento con Isotan puede ser necesario efectuar controles más frecuentes de los valores de los lípidos séricos y/o glucosa en sangre. En pacientes con diabetes conocida o sospechada, se recomienda realizar determinaciones frecuentes de los niveles de glucosa en sangre. Se han comunicado niveles elevados de azúcar en sangre en ayunas, y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante la terapia con Isotan.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado el empleo de Isotan en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática

(Véase Precauciones y advertencias, Generales).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante y después de la discontinuación de la terapia con Isotan se ha presentado disminución de la visión nocturna. Dado que en algunos pacientes el comienzo de este síntoma es súbito, éstos deben ser advertidos de este potencial problema y ser prudentes cuando manejan u operan cualquier maquinaria durante la noche *(véase Precauciones y advertencias).*

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 11

El embarazo es una contraindicación *absoluta* para el tratamiento con Isotan. Si a pesar de estas precauciones, el embarazo ocurriera durante el tratamiento con Isotan o en el mes siguiente, existe un grave riesgo de malformaciones muy severas y serias en el feto.

Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a Isotan incluyen anormalidades en el sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones cerebelosas/anormalidades, microcefalia), rasgos dismórficos faciales, hendidura palatina, alteraciones del oído externo (ausencia de oído externo, pequeños o ausentes canales auditivos externos), alteraciones oculares (microftalmía), anormalidades cardiovasculares (malformaciones conotruncales, tales como tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, defectos septales), anormalidades en el timo y en las glándulas paratiroideas. También existe el riesgo incrementado de aborto espontáneo.

Si el embarazo sobreviene en una mujer tratada con Isotan, el tratamiento debe ser suspendido y la paciente debe ser derivada a un ginecólogo-obstetra para su evaluación.

Lactancia

Dado que Isotan es altamente lipofílico, es muy probable el pasaje del fármaco a la leche humana. Previniendo los potenciales efectos adversos, el uso de Isotan está contraindicado en las madres que amamantan.

INTERACCIONES

La terapia simultánea con Isotan y vitamina A debe ser evitada, ya que los síntomas de hipervitaminosis A pueden intensificarse.

Casos aislados de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral) han sido comunicados, algunos de los cuales involucraban el empleo concomitante de tetraciclinas. Por lo tanto, la terapia simultánea con tetraciclinas debe evitarse *(véase Precauciones y advertencias).*

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos

Algunos de los efectos colaterales asociados con el empleo de Isotretinoína son dosis-dependientes. Con las dosis recomendadas, la relación riesgo/beneficio es generalmente aceptable, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad. Los efectos secundarios son generalmente reversibles después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento; sin embargo, algunos persisten una vez finalizado el mismo.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación reflejan la experiencia de los estudios de investigación y de poscomercialización. Se desconoce la relación de algunos de estos eventos con la terapia con Isotretinoína. Muchos de los efectos colaterales y de las reacciones adversas vistos en pacientes que reciben Isotretinoína son similares a aquellos descriptos en pacientes que toman dosis muy elevadas de vitamina A (sequedad de la piel y de las membranas mucosas, por ejemplo, de los labios, conducto nasal y ojos).

Síntomas asociados con hipervitaminosis A

Los siguientes síntomas son los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia con Isotretinoína: sequedad de la piel y de las mucosas, por ejemplo de los labios, queilitis, de la mucosa nasal (epistaxis), de la faringe (ronquera), de los ojos (conjuntivitis, opacidades de la córnea reversibles e intolerancia a las lentes de contacto).

Trastornos de la piel y anexos

Exantema, prurito, eritema facial/dermatitis, sudoración, granuloma piogénico, paroniquia, onicodistrofia, formación incrementada del tejido de granulación, fragilidad capilar persistente, alopecia reversible, acné fulminante, hirsutismo, hiperpigmentación, fotosensibilidad, reacciones fotoalérgicas, fragilidad cutánea. Al comienzo del tratamiento puede presentarse exacerbación del acné que persiste durante algunas semanas.

Trastornos del sistema musculoesquelético

Mialgia (dolor muscular) con o sin valores elevados de CPK *(véase Precauciones y advertencias)*, artralgias (dolor de las articulaciones), hiperostosis, artritis, calcificación de los ligamentos y tendones, y otras alteraciones óseas, densidad ósea reducida, dolor de espalda, epífisis, fusión prematura, tendinitis.

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central

Trastornos conductuales, depresión *(véase Precauciones y advertencias)*, intento de suicidio, suicidio, cefalea, hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), convulsiones. Aunque no se ha establecido

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 9 de 11

una relación causal, se requiere un cuidado especial en quienes tengan antecedentes de depresión y todos los pacientes deben ser controlados por signos de depresión y derivados para un tratamiento adecuado si fuera necesario.

Trastornos sensoriales

Se han notificado casos aislados de perturbaciones visuales, fotofobia, dificultades de adaptación a la oscuridad (disminución de la visión nocturna), raramente discromatopsia (reversible con la discontinuación), catarata lenticular, queratitis, visión borrosa, blefaritis, conjuntivitis, irritación ocular, papiledema como signo de hipertensión intracraneana benigna y audición deteriorada a ciertas frecuencias.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Se han informado casos de náuseas, diarrea severa, enfermedades inflamatorias intestinales, tales como colitis, ileítis y hemorragias.

Los pacientes tratados con Isotretinoína, especialmente aquellos con niveles elevados de triglicéridos, corren el riesgo de desarrollar pancreatitis. Raramente se ha comunicado pancreatitis fatal *(véase Precauciones y advertencias).*

Trastornos del sistema hepatobiliar

Aumentos reversibles y transitorios de las transaminasas hepáticas, algunos casos de hepatitis. En la mayoría de tales casos los cambios se mantuvieron dentro de parámetros normales y los valores volvieron a los niveles basales durante el tratamiento. En otros casos, no obstante, fue necesario reducir la dosis o discontinuar la administración de Isotretinoína.

Trastornos del sistema respiratorio

Raramente se han notificado casos de broncoespasmo; a veces, en pacientes con antecedentes previos de asma.

Trastornos hematológicos

Disminución en el recuento de leucocitos, neutropenia, trastornos en los parámetros de eritrocitos, (tales como disminución en el recuento de eritrocitos y hematócrito, porcentaje de sedimentación elevado), aumento o disminución de las plaquetas (trombocitopenia), anemia.

Alteraciones de laboratorio

Aumento de los triglicéridos séricos y de los niveles de colesterol, disminución de HDL, hiperuricemia. Se han comunicado casos raros de hiperglucemia y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes *(véase Precauciones y advertencias).*

Trastornos de los mecanismos de resistencia (infecciones)

Infecciones locales o sistémicas debidas a microorganismos Grampositivos *(Staphylococcus aureus).*

Información adicional sobre reacciones adversas

Linfadenopatía, hematuria y proteinuria, vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica), reacciones alérgicas, hipersensibilidad sistémica, glomerulonefritis.

Experiencia poscomercialización

Durante el período de poscomercialización se han informado con Isotretinoína eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica *(véase Precauciones y advertencias).*

Se han reportado casos graves de rabdomiólisis, que a menudo conducen a la hospitalización, y algunos con desenlace fatal, particularmente en aquellos pacientes que realizan actividad física enérgica.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Isotan a Laboratorio Oxapharma S.A. al siguiente teléfono: (011) 4463-0756.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Webde la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIFICACIÓN

En casos de sobredosis podrían aparecer signos de hipervitaminosis A.

La evacuación gástrica puede ser indicada en las primeras horas de la ingestión de la sobredosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 11

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777.

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura menor a 30°C, protegido de la luz y de la humedad, en su envase original.

PRESENTACIÓN:
ISOTAN® 10: envases con 30, 60, 90 y 120 cápsulas blandas.
ISOTAN® 20: envases con 30, 60, 90 y 120 cápsulas blandas.

OBSERVACIONES PARTICULARES
Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Devolver las cápsulas blandas no utilizadas al farmacéutico.
Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
Medicamento sujeto a Farmacovigilancia Intensiva. Ante la aparición de eventos no deseados descriptos o no en el prospecto, solicitamos lo comunique al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T.: Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084) Teléfono: (011) 4340-0800 – Interno 1164 o (011) 4340-0866 Fax: (011) 4342-8684. Email: snfvg@anmat.gov.ar
Página web de la A.N.M.A.T.: www.anmat.gov.ar
Para cualquier otra información consulte con:
● Su médico.
● Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T.:
Avenida de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084) Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (011) 4340-0800, interno 1164 o (011) 4340-0866; email: snfvg@anmat.gov.ar
Página web de la A.N.M.A.T.: www.anmat.gov.ar
● Centro Genética Médica - Línea Salud Fetal, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación: Teléfono: 054 (11) 4809-0799.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.
ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.
ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.
MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO Nº 58.552
Elaborado por:
Elaborador de cápsulas blandas:
GAP S.A. Agissilaou 46, Agios Dimitrios Attiki, 17341, Grecia
Acondicionamiento primario y secundario:
PHARMATHEN INTERNACIONAL S.A. Industrial Park Sapes Rodopi pref., block N° 5. 69300 Rodopi, Grecia
PHARMATHEN S.A. Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Grecia
Acondicionamiento secundario:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Importado por:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata
Fecha de última revisión: "...../....."

anmat
ARATA Claudia Gabriela
CUIL 27223663104

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

Página 11 de 11

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55053119-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Junio de 2021

Referencia: Prospecto prod. ISOTAN EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:12:17 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:12:18 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

ISOTAN®
ISOTRETINOÍNA
Cápsulas blandas

Lea todo el prospecto "Información para el Paciente" detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importes para usted.
● Conserve este prospecto "Información para el Paciente", ya que puede tener que volver a leerlo.
● Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
● Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
● Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este prospecto "Información para el Paciente".

Contenido del prospecto "Información para el Paciente":
1. ¿Qué es Isotan y para qué enfermedades se utiliza?
2. ¿Qué información debo conocer antes de tomarlo?
3. ¿Qué debo hacer si tengo otras dudas o necesito aclaraciones sobre este medicamento?
4. Sobredosificación
5. Observaciones particulares

1. ¿QUÉ ES ISOTAN Y PARA QUÉ ENFERMEDADES SE UTILIZA?
Isotan contiene ISOTRETINOÍNA, que es su ingrediente farmacéutico activo. Se trata de un derivado de la vitamina A, que pertenece a una clase de medicamentos llamados retinoides.
Isotan está indicado para el tratamiento del acné severo, cuando no son suficientemente eficaces los antibióticos y las terapias locales.
Isotan debe ser prescripto y controlado por el médico, en lo posible dermatólogo.
Isotan no está indicado en pacientes antes de la pubertad y tampoco está recomendado antes de los 12 años.
Recuerde que se trata de un medicamento de venta bajo receta archivada y que la misma debe quedar archivada en la farmacia.

2. ¿QUÉ INFORMACIÓN DEBO CONOCER ANTES DE TOMARLO?
Nunca utilice Isotan:
● Si está embarazada o está amamantando, o si tiene la intención de quedar embarazada o si estando en edad de embarazarse no sigue todas las medidas necesarias para evitar el embarazo *(véase Condiciones para la prescripción).*
● Si es alérgica a alguno de los componentes de Isotan.
● Si sufre de insuficiencia hepática.
● Si sufre de una hipervitaminosis A (elevación muy pronunciada de la vitamina A en el organismo).
● Si tiene valores muy altos de lípidos en sangre (colesterol, triglicéridos).
● Si toma un antibiótico de la familia de las tetraciclinas.
Prevenga a su médico:
● En caso de antecedentes de depresión u otros trastornos psíquicos o mentales.
● Si sufre de problemas de los riñones. Su médico/a podrá adaptar la posología de la isotretinoína si es necesario.
● En caso de sobrepeso, diabetes (azúcar alto en sangre), colesterol alto o triglicéridos altos en sangre o consumo excesivo de alcohol. En estas situaciones se puede observar un aumento de los valores de azúcar (glucemia) y lípidos en la sangre.
Si Ud. presenta alguna de estas situaciones, su médico puede solicitarle análisis de sangre periódicos. Refuerce la vigilancia de su glucemia durante la duración del tratamiento en caso de diabetes.
● Si tiene problemas de hígado:
Isotan puede aumentar los niveles de transaminasas (enzimas del hígado).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053252-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 3

Su médico le prescribirá análisis periódicos de laboratorio, antes y durante el tratamiento para verificar el estado de su hígado.
La elevación persistente de las enzimas hepáticas puede conducir a su médico a disminuir la posología de Isotan o a interrumpir el tratamiento.
Suspenda inmediatamente y consulte a su médico si:
● Se quedó embarazada durante el tratamiento o dentro del mes de la suspensión del mismo.
● Si presenta:
● Problemas psíquicos, particularmente signos de depresión (sensación de tristeza, crisis de llanto, ideas suicidas, alejamiento de la vida social o familiar).
● Dificultad para respirar, manchas en la piel o una erupción cutánea.
● Dolor de cabeza, náuseas, vómitos o disminución de la visión.
● Dolores en el abdomen, diarrea severa o sangre en las deposiciones.
● Trastornos durante la micción.
● Trastornos de la visión nocturna o problemas visuales.
● Si la parte blanca de sus ojos (escleróticas) se ponen amarillas o siente fatiga.
Embarazo, lactancia, importante
Isotan es teratogénico: significa que si Ud. queda embarazada durante el tratamiento o dentro del mes siguiente a la suspensión del mismo, este medicamento puede provocar **graves malformaciones al niño por nacer**:
● ***Malformaciones externas:*** ausencia de orejas o implantación baja, agrandamiento de la cabeza y mentón pequeño.
● ***Malformaciones internas:*** del corazón, del timo y del sistema nervioso.
● Este medicamento puede provocar aborto.
Condiciones para la prescripción de Isotan en mujeres en edad fértil:
● Comprender por qué NO debe quedar embarazada.
● Comprometerse a utilizar un método eficaz de anticoncepción y con preferencia dos, el segundo de barrera (como el uso de preservativo).
● Al menos 1 mes antes del comienzo del tratamiento.
● Durante el tratamiento y un mes después de la finalización.
● Debe utilizar métodos de anticoncepción, aun si no mantiene relaciones sexuales o si no presenta menstruaciones.
● Comprende y acepta la necesidad de un seguimiento médico todos los meses. En dicho seguimiento su médico decidirá la necesidad de pruebas de embarazo (la primera debe ser hecha en sangre). El resultado de las pruebas debe ser negativo; no debe quedarse embarazada durante el tratamiento ni dentro del mes siguiente a la finalización del mismo.
● Firmará un consentimiento de acuerdo de tratamiento y métodos de anticoncepción, en el que reconocerá que fue informada de los riesgos del tratamiento con Isotan y que acepta seguir el Programa de Prevención del Embarazo.

3. ¿QUÉ DEBO HACER SI TENGO DUDAS O NECESITO ACLARACIONES SOBRE ESTE MEDICAMENTO?
Para cualquier otra información consulte con:
● Su médico.
● Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T.: Avenida de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084) Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (011) 4340-0800, interno 1164 o (011) 4340-0866; Email: snfvg@anmat.gov.ar Página web de la A.N.M.A.T.: www.anmat.gov.ar
● Centro Genética Médica - Línea Salud Fetal, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación: Teléfono: 054 (11) 4809-0799.

4. SOBREDOSIFICACIÓN
● En casos de sobredosis podrían aparecer signos de hipervitaminosis A. La evacuación gástrica puede ser indicada en las primeras horas de la ingestión de la sobredosis.
● Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053252-APN-DERM#ANMAT
Página 2 de 3

5. OBSERVACIONES PARTICULARES

● **Consérvese a temperatura inferior a 30 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.**

● Devolver las cápsulas blandas no utilizadas al farmacéutico.

● Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

● Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

● Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

● Medicamento sujeto a Farmacovigilancia Intensiva. Ante la aparición de eventos no deseados descriptos o no en el prospecto, solicitamos lo comunique al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T.: Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084) Teléfono: (011) 4340-0800 – Interno 1164 o (011) 4340-0866 Fax: (011) 4342-8684. Email: snfvg@anmat.gov.ar. Página web de la A.N.M.A.T.: www.anmat.gov.ar

● Para cualquier otra información consulte con:

● Su médico.

● Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T.: Avenida de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084). Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (011) 4340-0800, interno 1164 o (011) 4340-0866; Email: snfvg@anmat.gov.ar. Página web de la A.N.M.A.T.: www.anmat.gov.ar

● Centro Genética Médica - Línea Salud Fetal, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación: Teléfono: 054 (11) 4809-0799.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO Nº 58.552

Elaborado por:
Elaborador de cápsulas blandas:
GAP S.A. Agissilaou 46, Agios Dimitrios Attiki, 17341, Grecia
Acondicionamiento primario y secundario:
PHARMATHEN INTERNACIONAL SA Industrial Park Sapes Rodopi pref., block N° 5. 69300 Rodopi, Grecia
PHARMATHEN SA Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Grecia
Acondicionamiento secundario:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Importado por:
OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata

anmat
ARATA Claudia Gabriela
CUIL 27223663104

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -
IF-2021-55053252-APN-DERM#ANMAT

Página 3 de 3

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55053252-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Junio de 2021

Referencia: Información para el paciente prod. ISOTAN EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:12:36 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:12:37 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO – BLISTER

ISOTAN® 20

ISOTRETINOÍNA 20 mg

Cápsulas blandas

ESTE MEDICAMENTO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI LA LACTANCIA.

TERATOGENO. Cumpla con las medidas de precaución.

(Símbolo de embarazo prohibido)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55052444-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo primario prod. ISOTAN (20 mg) EX-2020-76186282- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:10:39 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.18 17:10:39 -03:00