

INFLADER

ANTIACNEICO ORAL

BIOEQUIVALENCIA

F-22951/16 INFLADER cápsulas blandas 10 mg.

F-22968/16 INFLADER cápsulas blandas 20 mg.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda contiene: Isotretinoína 10 mg o 20 mg. Excipientes c.s.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Isotretinoína es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína). El mecanismo exacto de acción de la isotretinoína no se ha aclarado por completo, pero se sabe que la mejoría del cuadro clínico del acné intenso se acompaña de una suspensión de la actividad de las glándulas sebáceas y de una disminución del tamaño de estas glándulas, comprobada en el estudio histológico. Además, se ha descrito un efecto dérmico antiinflamatorio de isotretinoína. La hiperqueritización 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. La isotretinoína impide la proliferación de los sebocitos y, al parecer, actúa sobre el acné reajustando el programa ordenado de diferenciación celular. El sebo es el sustrato principal donde crece *Propionibacterium acnes*, de modo que la disminución de su producción inhibe la colonización bacteriana del conducto.

Farmacocinética

Absorción: La isotretinoína se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y en pacientes con acné, en estado de equilibrio, se observaron concentraciones sanguíneas máximas (C_{máx}) 2-4 horas después de la administración de 80 mg/día de isotretinoína en ayunas. La biodisponibilidad es de aproximadamente un 25%, pero cuando se administra la isotretinoína con alimentos, su biodisponibilidad es dos veces mayor que en ayunas.

Distribución: La isotretinoína se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina ($\geq 99,9\%$), por lo que la fracción libre (farmacológicamente activa) de isotretinoína es menor del 0,1% para un amplio intervalo de concentraciones terapéuticas. Las concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio de isotretinoína en pacientes con acné grave tratados con 40 mg dos veces al día fueron de 120-200ng/ml; la concentración de 4-oxo-isotretinoína en estos pacientes fue 2-5 veces mayor que la concentración de isotretinoína. Las concentraciones de isotretinoína en la epidermis corresponden a la mitad de las concentraciones séricas.

Metabolismo: Tras la administración oral de isotretinoína, se han identificado tres metabolitos principales en el plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína y 4-oxo-tretinoína. El principal de ellos es la 4-oxo-isotretinoína, que en estado de equilibrio alcanza concentraciones plasmáticas 2,5 veces mayores que las del fármaco original. En varios ensayos in vitro se ha demostrado que los metabolitos de la isotretinoína tienen actividad biológica. Por consiguiente, los efectos clínicos observados en los pacientes podrían deberse a la actividad farmacológica de la isotretinoína y de sus metabolitos. En estudios de metabolismo in vitro se ha demostrado que varias enzimas del sistema citocromo P-450 intervienen en el metabolismo de la isotretinoína a 4-oxo-isotretinoína y tretinoína. Ninguna

isoforma concreta parece tener una función predominante. Or lo tanto, la isotretinoína y sus metabolitos no afectan significativamente la actividad del sistema del citocromo P-450.

Eliminación: En pacientes con acné, después de la administración por vía oral, la vida media de eliminación terminal del fármaco inalterado es por término medio de 19 horas. La vida media de eliminación terminal de la 4-oxoisotretinoína es mayor, con un valor medio de 29 horas.

La isotretinoína es un retinoide fisiológico y las concentraciones de retinoide endógeno se alcanzan aproximadamente dos semanas después de concluir el tratamiento con INFLADER. Los metabolitos son eliminados por vía renal, mientras que la droga no cambiada parece ser excretada en las heces a través de la eliminación biliar.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Dado que isotretinoína está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal, la información sobre la farmacocinética de INFLADER en esta población de pacientes es limitada.

INDICACIONES

INFLADER está indicado para el tratamiento del acné en sus formas severas, en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos.

CONTRAINDICACIONES

INFLADER está contraindicado en las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento por su alto potencial para producir malformaciones fetales; también está contraindicado en caso de insuficiencia renal o hepática, hipervitaminosis A previa, hiperlipidemia, obesidad o historia familiar de obesidad, diabetes mellitus o historia familiar de diabetes mellitus, alergia conocida a la vitamina A y en general a los retinoides y sus derivados o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

INFLADER tiene alto riesgo de producir malformaciones en el feto, no se debe administrar a mujeres embarazadas. Antes de administrar este producto a una mujer en edad fértil se debe asegurar que no está embarazada. Se debe señalar a la paciente que mientras esté en tratamiento con INFLADER debe usar un método anticonceptivo eficaz, o dos métodos anticonceptivos simultáneos, desde un mes antes, durante y hasta un mes después de interrumpir la terapia. Es aconsejable realizar un test de embarazo mensualmente mientras esté en tratamiento.

INFLADER puede pasar a la leche materna, no se debe usar en mujeres que amamantan. Se han reportado al Med Watch, FDA, intentos de suicidio o suicidio asociados al uso de isotretinoína. Todos los pacientes tratados con isotretinoína deberían ser observados estrechamente para detectar pensamientos suicidas, tristeza, irritabilidad, impulsos agresivos, enojo, pérdida de interés en actividades que usualmente son gratificantes, somnolencia e insomnio, cambios de peso o apetito, disminución en rendimiento de actividades escolares o de trabajo, problemas de concentración, psicosis, agresión. Se debe interrumpir el tratamiento si los pacientes muestran cualquiera de estos síntomas. La interrupción del tratamiento puede no ser una medida suficiente, los pacientes deben ser controlados en el período posterior a la interrupción del tratamiento.

INFLADER debe ser manejado únicamente por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado al tratamiento con isotretinoína.

Se recomienda controlar toda elevación clínicamente significativa de la trigliceridemia, ya que las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 800 mg/dL se han asociado en ocasiones a pancreatitis aguda, que puede ser letal. Si llegara a presentarse hipertrigliceridemia importante o síntomas de pancreatitis debe suspenderse de inmediato el tratamiento con isotretinoína. Se recomienda realizar recuento sanguíneo completo, hacer determinaciones de línea base antes de la terapia y repetir el recuento cuatro a seis semanas después de la terapia.

PRECAUCIONES

Para evitar toda exposición involuntaria a la isotretinoína, los pacientes tratados con el producto no deben donar sangre durante el tratamiento o hasta un mes después de haber suspendido el tratamiento.

Se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento, un mes después de haberlo iniciado y posteriormente con periodicidad trimestral. Se han descrito elevaciones reversibles y pasajeras de las aminotransferasas hepáticas; con frecuencia, estos cambios se encontraban dentro del intervalo normal y los valores regresaron a sus valores iniciales sin necesidad de suspender el tratamiento, no obstante, si los valores de aminotransferasas superan los límites de la normalidad, puede ser necesario disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

También se aconseja supervisar la lipidemia antes de empezar el tratamiento, al cabo de un mes de haberlo iniciado y posteriormente con periodicidad trimestral. Las concentraciones séricas de lípidos pueden normalizarse tras reducir la dosis, suspender el tratamiento o con medidas dietéticas.

Se han descrito depresión, síntomas psicóticos y en raras ocasiones, intento de suicidio en pacientes tratados con isotretinoína. Aunque no se ha establecido una relación causal, se prestará especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión y a aquellos que presenten signos depresivos y si es necesario, se adoptarán las medidas pertinentes para que reciban el tratamiento apropiado.

Se han descrito alteraciones óseas (entre ellas, cierre epifisiario prematuro), tras la administración de altas dosis durante varios años para el tratamiento de trastornos de la queratinización. Se recomienda, por tanto, evaluar minuciosamente para cada paciente el cociente de riesgo y beneficio.

Pueden aparecer mialgias y artralgias, en ocasiones asociadas a una disminución de la tolerancia al ejercicio intenso. Se han descrito casos aislados de elevación de la CPK sérica en pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo si se realizaban ejercicios físicos vigorosos.

Es posible que los anticonceptivos con microdosis de progesterona no sean adecuados como método anticonceptivo durante el tratamiento con isotretinoína.

Debe evitarse toda dermoabrasión agresiva durante el tratamiento con isotretinoína y a los 5-6 meses después de terminar el tratamiento, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en áreas atípicas. De igual manera, se evitará la depilación con cera durante el tratamiento y al menos hasta seis meses después de su conclusión, debido al riesgo de que se produzca descamación epidérmica, cicatrices o dermatitis.

Durante el tratamiento, se han descrito casos de disminución de la visión nocturna, que en raras ocasiones ha persistido después de interrumpir el tratamiento. Dado el comienzo repentino en algunos casos de esta alteración, se debería advertir a los pacientes que actúen con precaución si conducen vehículos o manejan máquinas de noche. Los trastornos de la visión han de vigilarse estrechamente. La xeroftalmia, las opacidades corneales, la

disminución de la visión nocturna y las queratitis suelen desaparecer tras suspender el tratamiento. Dada la posibilidad de aparición de las queratitis, se recomienda efectuar un seguimiento de los pacientes con xeroftalmia. En los pacientes con problemas visuales debe plantearse la posibilidad de retirar el producto y la remisión al especialista en oftalmología. Se han descrito casos aislados de hipertensión endocraneal benigna (pseudotumor cerebral), en algunos de los cuales se estaban utilizando simultáneamente tetraciclinas. Se ha asociado a enteropatías inflamatorias (incluido ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. En caso de diarrea grave (hemorrágica), deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento.

Se recomienda realizar monitoreo periódico de sangre oculta en materia fecal, para detectar enfermedad inflamatoria del intestino. Rara vez se han descrito reacciones anafilácticas y sólo tras exposición previa a retinoides tópicos. Las reacciones cutáneas de tipo alérgicas son infrecuentes. Se han notificado casos graves de vasculitis alérgica, generalmente con púrpura (cardenales) de las extremidades y afectación extracutánea. En caso de reacciones alérgicas importantes es preciso interrumpir el tratamiento y vigilar estrechamente al paciente. Los pacientes de alto riesgo (diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo de los lípidos) tratados con isotretinoína pueden requerir controles más frecuentes de la lipidemia y la glucemia. En caso de diabetes, confirmada o presunta, se recomiendan controles frecuentes de la glucemia. La isotretinoína puede incrementar o disminuir la producción de saliva, la resequedad continua de la boca puede incrementar el riesgo de enfermedad dental, por lo que se recomienda realizar chequeos dentales regulares y acudir a su dentista o médico si la resequedad persiste por más de dos semanas después de terminar el tratamiento.

El tratamiento con isotretinoína se ha asociado, en raras ocasiones, con pérdida auditiva adquirida en individuos previamente sanos, aunque el mecanismo no ha sido establecido. Si se sospecha toxicidad auditiva asociada a la isotretinoína, el medicamento debe ser suspendido y el paciente referido para evaluación por audiología.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Existe contraindicación absoluta para el uso de tretinoína durante el embarazo. La isotretinoína es muy teratógena. El riesgo de anomalías congénitas cuando se toma isotretinoína oral durante el embarazo, en cualquier dosis y aunque sea por corto tiempo, es muy elevado. Potencialmente, todo feto expuesto corre este peligro.

Si una mujer tratada con isotretinoína queda embarazada, se suspenderá el tratamiento y la paciente deberá ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología, para su evaluación y consejo.

Madres lactantes: isotretinoína es muy lipófila y, por eso, pasa con suma facilidad a la leche materna. Dados los posibles efectos adversos para el lactante expuesto vía leche materna, está contraindicado el uso de isotretinoína por las madres lactantes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La mayoría de los efectos adversos dependen de la dosis y son reversibles después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento.

Durante el período inicial del tratamiento podría ocurrir una exacerbación transitoria del acné, lo que puede ser manejado satisfactoriamente por el médico a través de una adecuada dosificación.

Podría presentarse resequedad de los ojos, resequedad, de la boca y la nariz, resequedad y picazón (prurito) en la piel, dolor de cabeza suave, incremento de la sensibilidad de la piel

a la luz solar, peladuras de la piel sobre las palmas de las manos o las plantas de los pies, trastornos estomacales, adelgazamiento del cabello y cansancio inusual, hirsutismo, hiperpigmentación, fotosensibilidad, tendinitis, broncoespasmo, pancreatitis (especialmente los pacientes con niveles altos de triglicéridos séricos >800 mg/dL, tratados con isotretinoína presenta riesgo de desarrollar una pancreatitis).

Ante la presencia de síntomas de enfermedad inflamatoria del intestino (como colitis, ileitis o hemorragia), distorsiones visuales o signos o síntomas de hipertensión intracraneal, INFLADER debe ser discontinuado. La enfermedad inflamatoria del intestino puede aparecer varios meses después de haber sido discontinuado su uso.

Puede requerir atención médica si presenta los siguientes efectos secundarios: Artralgia, sensación de dolor en los huesos, dificultad en movimiento. Sensación de quemadura, enrojecimiento, ardor u otros signos de inflamación de los ojos. Queilitis. Hemorragias nasales. Infección cutánea, rash cutáneo, eritema multiforme. Sangrado o inflamación de las encías, cataratas y opacidades corneales, disminución de la visión nocturna, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal o ileitis regional, depresión mental, psicosis, intención suicida, neuritis óptica (dolor o inflamación del nervio óptico), hipertensión intracraneal benigna, hipertrofia ósea.

INTERACCIONES

Debe evitarse el tratamiento simultáneo de isotretinoína y otros retinoides sistémicos y tópicos tales como acitretina, tretinoína oral, adapaleno, tazaroteno y tretinoína, vitamina A y sus derivados, incluyendo suplementos vitamínicos que contienen Vitamina A. Medicamentos fotosensibilizantes, como sulfonamidas, tetraciclinas o diuréticos tiazídicos, pues podría incrementarse la sensibilidad a la luz solar o la luz ultravioleta y quemaduras por el sol. Tetraciclinas orales incluyendo la Minociclina, ya que la combinación podría exacerbar el efecto del incremento de la presión intracraneana.

DOSIS Y USO APROPIADO

Iniciar el tratamiento con una dosis de 0,5 mg/kg/día. En la mayoría de los pacientes la dosis diaria es de 0,5-1,0 mg /kg/día. Los pacientes con enfermedad muy grave o con acné a nivel del tronco, pueden precisar dosis diarias mayores, de hasta 2,0 mg/kg. La remisión completa del acné se alcanza con frecuencia después de un tratamiento de 16-24 semanas. Aquellos pacientes que muestren una intolerancia grave a la dosis normal, pueden continuar con dosis menores, aumentando en consecuencia la duración del tratamiento. Se recomienda tomar INFLADER con los alimentos.

SOBREDOSIFICACIÓN

A pesar de la escasa toxicidad aguda, ya que Isotretinoína es un derivado de la vitamina A, en casos de sobredosificación accidental podrían aparecer síntomas de hipervitaminosis A. Estos síntomas son reversibles. Sin embargo, puede estar indicado un lavado de estómago durante las primeras horas tras la ingestión de la dosis excesiva.

PRESENTACIÓN

INFLADER se presenta en un envase conteniendo 30 cápsulas blandas.