

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORALNE CÁPSULAS BLANDAS 20 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
14 AGO. 2012	
N° Ref.:	RF317085/11
N° Registro:	F-19.579/12
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

1. Formulación:

Cada cápsula blanda contiene Isotretinoína 20.00 mg, excipientes c.s.p.

2. Descripción:

Cápsula de gelatina blanda de color marrón ~~violeta~~ que contiene un líquido viscoso opaco de color amarillo anaranjado.

3. Farmacodinamia y Farmacocinética:

Farmacodinamia: ORALNE es un retinoide indicado principalmente para el tratamiento sistémico del acné. ~~ORALNETANE~~ es el único medicamento que actúa sobre los cuatro factores patogénicos del acné como son:

- **Supresión del sebo:** ORALNE es el agente más efectivo en reducir el tamaño de las glándulas sebáceas (más de 90%) a través de la disminución de los sebocitos basales, evitando la producción de sebo y la diferenciación del sebocito *in vivo*. ORALNE produce una disminución de los ésteres de cera y del escualeno y un incremento de los niveles de colesterol, lo cual ha sido detectado en la superficie cutánea. ORALNE disminuye la fracción de triglicéridos, así como de esteroides libres y de las ceramidas totales, mismas que se encuentran incrementadas en la composición de los lípidos presentes en los comedones. Estudios *in vitro* confirmaron los efectos directos de ORALNE en la proliferación, síntesis de lípidos y diferenciación de sebocitos humanos, así como reducción del volumen de la glándula.
- **Inhibición de la hiperqueratinización intraductual:** ORALNE inhibe la proliferación de los queratinocitos foliculares y altera su diferenciación terminal hacia epitelios no queratinizados con reducción de los tonofilamentos; disminución de la cohesión de las células del estrato córneo, alteración de la función de barrera, y un incremento de la pérdida de agua transepidérmica, causando el efecto queratolítico de los retinoides.
- **Inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes*:** ORALNE no presenta un efecto directo contra *P. acnes*; sin embargo, su efecto inhibitorio sobre la producción de sebo le permite actuar en el microambiente folicular e indirectamente inhibe el crecimiento y la diferenciación de *P. acnes*.
- **Propiedades antiinflamatorias:** ORALNE presenta una actividad antiinflamatoria. La isotretinoína de forma tópica es un potente inhibidor del leucotrieno B₄, el cual induce la migración de las células polimorfonucleares en la piel. La isotretinoína inhibe la producción de óxido nítrico y el factor de necrosis tumoral por los queratinocitos humanos.

Farmacocinética:

- **Absorción y distribución:** ORALNE se absorbe en el tracto gastrointestinal. Existe una variación individual considerable en la biodisponibilidad de la isotretinoína oral. Después de la administración oral de 80 mg de ORALNE en ayuno, las concentraciones plasmáticas máximas fueron de 167 a 459 ng/mL en un tiempo promedio de 3.2 horas en voluntarios sanos, mientras que en los pacientes con acné las concentraciones máximas fueron de 98 a 535 ng/mL (promedio 262 ng/mL) en un tiempo promedio de 2.9 horas. La biodisponibilidad de ORALNE se incrementa de 1½ a 2 veces más cuando se ingiere con alimentos que cuando se ingiere en condiciones de ayuno, siendo en promedio de 25%. Uno de los principales metabolitos, la 4-oxo-isotretinoína está presente en concentraciones plasmáticas máximas después de 6 horas de una dosis única, permaneciendo constante después de 7 días. El índice de vida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORALNE CÁPSULAS BLANDAS 20 mg

media de eliminación de ORALNE es aproximadamente de 7 a 37 horas. ORALNE atraviesa la barrera placentaria. El fármaco se une a las proteínas plasmáticas y casi exclusivamente a la albúmina (99.9%).

- **Metabolismo y eliminación:** Los principales metabolitos de ORALNE detectados en sangre y orina son la 4-oxo-isotretinoína y la 4-hidroxiisotretinoína, mientras que otros glucurónidos conjugados se detectan en la bilis. La vida media del 4-oxo-isotretinoína es de 29 horas (11 a 50 horas), su metabolismo es predominantemente a nivel hepático. La concentración sérica del 4-oxo-isotretinoína generalmente fue superior a la de la isotretinoína después de 6 horas. Se recuperaron cantidades de radiactividad similares en orina y heces con un 65 a 83% de la dosis recuperada.
- **Transporte epidérmico y metabolismo:** El transporte de ORALNE en plasma ocurre a través de la unión con la albúmina. La concentración epidérmica es bastante baja y no se ha encontrado una acumulación progresiva en suero, epidermis o tejido celular subcutáneo. Al discontinuar el tratamiento, ORALNE desaparece del suero y piel de 2 a 4 semanas.

4. Dosis e Indicaciones:

La dosis puede variar entre 0.5 y 1 mg/kg/día. Durante el periodo de tratamiento inicial, se puede observar una exacerbación temporal.

Debido a las diferentes respuestas de los pacientes en cuanto a eficacia y efectos adversos, la dosis debería ser ajustada para satisfacer las necesidades individuales. El tratamiento dura normalmente de 4 a 6 meses. Para evitar recurrencia, una dosis de 100 a 150 mg/kg debería alcanzarse durante el curso del tratamiento (siendo el curso del tratamiento, el periodo que un paciente recibe tratamiento continuado). Los pacientes continúan, con frecuencia, mostrando mejora más tarde del periodo de tratamiento.

En pacientes que respondan bien a la isotretinoína, el tratamiento debe ser continuado con una dosis de 0.5 mg/kg/día. Aquellos pacientes que muestren signos de intolerancia durante la terapia inicial, la dosis diaria debe ser reducida a 0.1-0.2 mg/kg. Cuando la respuesta a la dosis inicial es leve y en particular en casos severos, la dosis diaria puede ser incrementada a 1.0 mg/kg previendo que la medicina sea bien tolerada. La dosis de mantención es administrada por un periodo de 12 semanas después de las cuales la primera etapa de la terapia es generalmente terminada. Después de la discontinuación de la terapia, a menudo se observa una mejoría que se puede extender por unas pocas semanas a varios meses. Debe, por lo tanto, existir ~~al~~ al menos un periodo de 8 semanas antes de reiniciar el tratamiento. En el caso de recurrencia del acné, el tratamiento debe ser reiniciado de acuerdo a lo anteriormente señalando, teniendo en cuenta que las recidivas pueden responder a dosis más bajas.

INDICACIONES

Tratamiento del acné en sus formas severas, en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos.

~~ORALNE está indicado en formas severas de acné nódulo quístico resistente a la terapia, particularmente acné cístico y acné conglobata, especialmente cuando la lesión involucra el tronco. ORALNE solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos, preferentemente dermatólogos y que entiendan el riesgo de teratogenicidad. La ORALNE es utilizada durante el embarazo.~~

Las cápsulas deberían ser tomadas con las comidas, o bien en una comida o distribuidas entre tres comidas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORALNE CÁPSULAS BLANDAS 20 mg

5. Advertencias:

- Este medicamento 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 este medicamento 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.

- Este medicamento 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 o 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.

6. Efectos Adversos:

Efectos teratogénicos: Véase Precauciones generales y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Piel y membrana mucosa: Éstas son las más comúnmente afectadas. Las primeras señales más frecuentemente observadas incluyen:

- **Queilitis persistente:** Sequedad e irritación de la piel, especialmente de la cara (dermatitis facial); irritación de la conjuntiva que puede conducir a bléfaros de conjuntivitis o en raros casos a queratitis, depósitos en la lente y la córnea que son reversibles. Se puede evitar la irritación conjuntival con la aplicación de lágrima artificial.
- La intolerancia a los lentes de contacto puede hacer necesario el uso de gafas durante el tratamiento.
- La sequedad de la mucosa en la boca, la vagina, y la faringe que puede ir acompañada de afonía y problemas nasales a veces puede conducir a epistaxis.
- Un ataque de acné vulgaris puede ocurrir al principio del tratamiento y durar unas pocas semanas.

Otras reacciones menos frecuentes de la piel y la membrana mucosa incluyen: Exantema, prurito, eritema, nódulos y vasculitis; una elevada sensibilidad al sol; pérdida del cabello o cambio de la textura del cabello (cabello más fino), ambos moderado y normalmente reversible después de dejar de tomar ORALNE; irritación del conducto ureteral, hematuria; cambio en la flora bacteriana de la piel, con riesgo de infección local o generalizada, particularmente de *Staphylococcus aureus*; lesiones granulomatosas causadas por *Staphylococcus aureus* en las uñas o el mismo acné; distrofia de las uñas.

Estos efectos adversos normalmente desaparecen cuando el tratamiento se deja; si es necesario, un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORALNE CÁPSULAS BLANDAS 20 mg

tratamiento sintomático apropiado puede ser dado al mismo tiempo.

Casos especiales: Se han registrado casos raros de acné fulminante. Los quistes se convierten rápidamente en lesiones inflamadas y supurantes, luego en úlceras necróticas, generalmente acompañadas por reacciones sistémicas como fiebre, artralgia, dolor muscular. Debe dejarse el tratamiento y debe ser iniciada la corticoterapia.

Otros efectos indeseables:

- Sudores, astenia, mialgia y artralgia que puede dar lugar a una disminución del movimiento.
- Inflamación del intestino y enfermedad del intestino, muy raramente da lugar a hemorragias rectales menores e ileocolitis.
- Fotofobia, disminución de la visión nocturna.
- Dificultades de audición asociadas con ciertas frecuencias.
- Síntomas asociados con hipertensión intracraneal benigna (dolor de cabeza, náusea, molestias visuales) son inusuales en las dosis recomendadas.
- Han sido contados casos de desórdenes neuropsicológicos (desórdenes de comportamiento, depresión, convulsiones, intentos de suicidio).

Casos de temprano cierre de la epífisis en niños, calcificación de los ligamentos e hiperostosis en los adultos han sido descritos en pacientes tratados por serios desórdenes de queratinización con altas dosis durante largos periodos. Debido al riesgo de que ocurran tales cambios en los huesos, debería llevarse a cabo una cuidadosa evaluación del beneficio frente al riesgo para cada paciente, y el tratamiento con ORALNE debería ser reservado para pacientes con acné grave.

7. Contraindicaciones:

La isotretinoína es altamente teratogénica y por lo tanto está contraindicada no solo en mujeres con potencial de embarazarse o que están embarazadas sino que también en mujeres que puedan llegar a amamantar durante el tratamiento.

ORALNE está contraindicado en:

- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipervitaminosis A.
- Hiperlipidemia.
- Hipersensibilidad a la isotretinoína.
- Tetraciclinas
- Mujeres embarazadas o con potencial de embarazo debido a método anticonceptivo no efectivo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

8. Precauciones:

ORALNE es teratogénico y por lo tanto requiere de un cuidadoso seguimiento.

Se debe evitar:

- El uso de productos medicinales que contienen vitamina A.
- La exposición a las radiaciones ultravioleta.
- La aplicación tópica de productos queratolíticos, abrasivos o depilatorios durante el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORALNE CÁPSULAS BLANDAS 20 mg

- Realizar procedimientos como dermoabrasión, quimioexfoliación, láser, etcétera, durante el tratamiento y 5 a 6 meses después.
- El uso de lentes de contacto; se recomienda utilizar anteojos durante el tratamiento.

Todos los pacientes, hombres y mujeres, deben ser informados de los riesgos teratogénicos; y se les debe advertir de no **administrar** ~~de~~ ORALNE, bajo ninguna circunstancia, a personas que presenten acné aunque sea similar al suyo.

Es muy importante que las mujeres en edad de posible embarazo sigan un método anticonceptivo efectivo que puede ser:

- Ingesta de píldora de estrógenos o bien de progestágeno sin falta:
- Un método anticonceptivo local adicional puede ser recomendado (condón, espermaticida, DIU, etcétera).

Si algunos de los métodos anticonceptivos anteriormente mencionados están contraindicados, la combinación de píldora de mini-progestágeno con método anticonceptivo local adicional (preservativo o espermaticida) es adecuada.

Estos métodos contraceptivos deben ser llevados a cabo por todas las mujeres con potencial de embarazo, aunque mencionen ser infértiles o sexualmente inactivas.

Las mujeres deben ser informadas de la importancia del estricto apego a los métodos anticonceptivos un mes anterior, durante el tratamiento y un mes posterior a que el mismo finalice, puesto que un embarazo durante el mes posterior al tratamiento tiene el mismo riesgo de anomalías fetales severas.

Las mujeres con potencial de embarazo deben ser sometidas a una prueba de embarazo cualitativa de suero (medida de los niveles de plasma HCG). También un análisis de sangre que incluye los niveles de triglicéridos, colesterol y transaminasas es necesario antes de empezar el tratamiento.

Si el tratamiento empieza con la máxima dosis, el primer chequeo biológico será llevado a cabo después de un mes de tratamiento. Si la dosis máxima se alcanza gradualmente, el primer chequeo biológico será llevado a cabo después de un mes de tratamiento con máxima dosis.

El primer chequeo debe incluir la medición de los niveles de triglicéridos, colesterol total y transaminasas. Test de embarazo cualitativo de suero.

Durante el seguimiento de las consultas cada dos meses, debe llevarse a cabo la verificación de un resultado de prueba de embarazo de suero negativo de menos de 3 días, con la finalidad de detectar el principio de cualquier embarazo, a pesar de los anticonceptivos, lo antes posible.

El seguimiento del funcionamiento del hígado y de los lípidos en la sangre mediante la determinación de los niveles de triglicéridos, colesterol total y transaminasas es sólo necesario en pacientes que presentan factores de riesgo (diabetes, obesidad, alcoholismo, desórdenes del metabolismo de los lípidos).

Al final del tratamiento, los pacientes deberían devolver cualquier cápsula no usada al farmacéutico. A las mujeres en edad de posible embarazo se les debe practicar una prueba sérica de embarazo cinco semanas después del final del tratamiento, es decir, una semana después de que se acabe la anticoncepción, para verificar que el embarazo no ha comenzado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORALNE CÁPSULAS BLANDAS 20 mg

Debido a la presencia de isotretinoína en la sangre y al posible riesgo de contaminar a mujeres embarazadas, ningún paciente debe donar sangre ni durante el tratamiento ni durante las cuatro semanas después.

9. Interacciones:

- Tetraciclinas: Riesgo de hipertensión intracraneal benigna.
- La carbamazepina, la vitamina A y el etanol aumentan los fenómenos irritativos.

10. Condiciones de Almacenamiento:

Almacenar fuera del alcance de los niños y en contenedores herméticamente cerrados y secos, a no más de 30°C. Proteger contra el calor y la luz.

11. Presentación: Cápsulas blandas de gelatina que contienen Isotretinoína 20.00 mg y excipientes c.s.p.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL