



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACITRETINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos para uso sistémico.

Código ATC: D05BB02.

3.1. Farmacodinamia

La acitretina es un derivado sintético del ácido retinoico y principal metabolito activo del etretinato, usada por vía oral para el tratamiento de trastornos de queratinización. La experiencia clínica demuestra que su administración en pacientes con disqueratosis modula la proliferación, diferenciación y queratinización de las células epidérmicas y conduce al restablecimiento de un patrón normal de crecimiento celular. Su mecanismo de acción es desconocido.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral la acitretina se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 72% y genera concentraciones séricas pico entre las 2 y 5 horas que alcanzan su estado estable a las 1 - 3 semanas con la dosificación continua. Los alimentos incrementan su biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente en el organismo y se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%. Difunde a la leche materna y atraviesa la placenta.

Se metaboliza extensamente en el hígado mediante isomerización simple a la forma 13-cis-acitretina, con subsecuente oxidación y glucuronidación a productos inactivos que se excretan en un 16 - 53% por la orina y 34 - 54% con las heces. Su vida media de eliminación se estima en 49 horas (rango: 24-96 horas) y la de su isómero 13-cis-acitretina en 63 horas (rango: 28 - 157 horas).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la acitretina resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayos *in vitro* de mutación genética HGPRT en células V79 de hámster chino, de aberración cromosómica en linfocitos humanos, de síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata y fibroblastos humanos y prueba de Ames para *Salmonella typhimurium*).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Los estudios de reproducción en conejos, ratones y ratas expuestos durante la gestación a dosis orales de acitretina equivalentes a 0,2, 0,3 y 3 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostraron una elevada incidencia de teratogenicidad (hendidura palatina, excencefalia, agénesis renal unilateral, pelvis renal agrandada, ectrodactilia, espina bífida, esqueleto axial malformado, ectopia de vísceras abdominales y deficiencias apicales bilaterales de las falanges distales en extremidades anteriores y posteriores).

No se observaron trastornos o alteraciones de la fertilidad en ratas con dosis equivalentes a 0,5 veces la DMRH.

4. INDICACIONES

Psoriasis severa.

Otros trastornos de queratinización como: ictiosis, queratodermia palmoplantar, enfermedad de Darier y liquen plano.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial: 25 o 30 mg/día por 2 - 4 semanas, seguida por ajustes graduales (en caso necesario) basados en la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Dosis de mantenimiento:

Psoriasis: 25 - 50 mg/día por 6 - 8 semanas. Algunos casos podrían requerir hasta 75 mg/día.

Otros trastornos de queratinización: 10 - 50 mg/día por 6 - 8 semanas. En ictiosis y enfermedad de Darier graves podría resultar necesario mantener el tratamiento por más de 3 meses.

5.2. Dosis máxima

En psoriasis: 75 mg/día.

En otros trastornos de queratinización: 50 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Edad avanzada (≥ 65 años)

Dado que por su edad estos pacientes son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales que podrían comprometer la depuración del fármaco e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos iniciar el tratamiento con la dosis más baja del rango posológico.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar en una sola dosis diaria por vía oral con agua o leche y, preferiblemente, con las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria y angioedema).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, somnolencia.

Poco frecuentes: Labilidad emocional, irritabilidad, agresividad, pensamientos anormales, ideación suicida.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, fatiga.

Poco frecuentes: Mareo, lasitud, trastornos de conciencia.

Raras: Neuropatías periféricas, pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Ojos secos, xeroftalmia, irritación ocular, intolerancia a los lentes de contacto, conjuntivitis.

Frecuentes: Visión borrosa, dolor ocular, visión nocturna disminuida.

Raras: Queratitis ulcerativa, trastornos corneales, papiledema, diplopía, blefaritis y/o costras en los párpados, cataratas.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Tinnitus.

Poco frecuentes: Vértigo, pérdida de la audición.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Rubor, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Tromboembolismo, accidente cerebrovascular, síndrome de permeabilidad capilar / síndrome de ácido retinoico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Epistaxis, rinitis.

Frecuencia no conocida: Disfonía.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Boca seca, sed, queilitis angular.

Frecuentes: Disgeusia, estomatitis, gingivitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

Poco frecuentes: Gastritis, acidez, enfermedad intestinal inflamatoria.

Raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina séricas.

Poco frecuentes: Hepatitis.

Muy raras: Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción, eritema, resequedad cutánea, prurito, exfoliación (en todo el cuerpo y en especial en la palma de las manos y la planta de los pies), piel pegajosa, adelgazamiento de la piel, fragilidad de la piel, paroniquia, fragilidad de las uñas, alopecia.

Frecuentes: Erupción bulosa, textura anormal del cabello.

Poco frecuentes: Fotosensibilidad.

Raras: Dermatitis retinoide.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Madarosis, dermatitis exfoliativa, granuloma piogénico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, artritis, mialgia.

Muy raras: Dolor óseo, hiperostosis (progresión de una lesión preexistente o aparición de nuevas lesiones), calcificación extra-esquelética.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Frecuencia no conocida: Vulvovaginitis por *Candida albicans*.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La ingesta de alcohol etílico (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante un tratamiento con acitretina (y hasta 2 meses después su finalización) puede causar la formación de etretinato, un retinoide con potencial teratogénico similar al de la acitretina y con una vida media de eliminación promedio de 120 días.

La acitretina puede inhibir el efecto de los anticonceptivos orales constituidos por progestágenos en dosis bajas. No se ha observado que la interacción ocurra con los anticonceptivos que combinan estrógenos y progestágenos.

La acitretina reduce parcialmente la unión a proteínas plasmáticas de la fenitoína, incrementando con ello su fracción libre.

La combinación de acitretina y tetraciclinas puede resultar en un aumento de la presión intracraneal.

La coadministración de acitretina y vitamina A u otros retinoides puede dar lugar a efectos adversos aditivos (como hipervitaminosis A).

Su uso simultáneo con metotrexato aumenta el riesgo de hepatitis.

En voluntarios sanos se ha observado que la acitretina potencia el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido al elevado potencial teratógeno de la acitretina y su lenta eliminación del organismo se debe evitar su uso durante el embarazo y en mujeres fértiles sin protección anticonceptiva hasta, por lo menos, 3 años después de finalizado el tratamiento.

Antes de iniciar un tratamiento con acitretina en mujeres en edad fértil y vida sexual activa se debe descartar la posibilidad de embarazo. En estas pacientes se recomienda el uso simultáneo de al menos 2 métodos anticonceptivos durante toda la terapia y hasta 3 años después de finalizada la misma.

Las mujeres susceptibles de embarazo no deben recibir donaciones de sangre de pacientes tratados para el momento con acitretina o hasta 1 año después de suspendido el tratamiento.

Como el uso de la acitretina se ha asociado al desarrollo de hepatitis se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento, cada 1 o 2 semanas durante los primeros 2 meses de este y, después, a intervalos trimestrales. Si durante el seguimiento se detecta alguna alteración funcional, se debe suspender la administración, realizar las pruebas diagnósticas pertinentes y establecer las medidas terapéuticas que correspondan.

En pacientes con acitretina se han reportado casos de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) con signos y síntomas que incluyen: papiledema, cefalea, náuseas, vómitos, tinnitus pulsátil y trastornos visuales. En consecuencia, durante el tratamiento se debe prestar atención a la eventualidad de estas reacciones y, si ello ocurre, suspender la medicación y realizar la evaluación neurológica correspondiente.

Dado que en pacientes tratados con acitretina se ha observado una elevada incidencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y reducción de los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), se recomienda realizar perfil lipídico previo al inicio del tratamiento y periódicamente durante su desarrollo, en especial en pacientes con factores de riesgo (como: obesidad, diabetes mellitus, consumo excesivo de alcohol, trastornos del metabolismo lipídico e historia familiar de dislipidemias) y/o terapia prolongada. Si se detectan alteraciones lipídicas y las mismas persisten o se agravan en el tiempo, se debe considerar la suspensión de la acitretina.

Como los retinoides pueden alterar la tolerancia a la glucosa en los pacientes diabéticos, se recomienda en ellos usar la acitretina con precaución y controlar la glucemia con mayor frecuencia que la usual, en especial durante la fase inicial del tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a la posibilidad de hiperostosis asociada al uso de acitretina, durante tratamientos prolongados se deben realizar exámenes periódicos orientados a la detección precoz de anomalías en la osificación.

En pacientes que reciben retinoides sistémicos se han reportado reacciones psiquiátricas como agresividad, irritabilidad, depresión y pensamientos autolesivos (incluyendo ideación suicida). Por ello, durante el tratamiento con acitretina se debe vigilar al paciente y, ante cualquier manifestación de inestabilidad emocional y/o alteración repentina de conducta, suspender el medicamento y evaluar la condición. Los pacientes y sus familiares o acompañantes deben ser informados al respecto, a objeto de que notifiquen al médico si ocurre alguna situación que sugiera un riesgo potencial.

Dado que con el uso de acitretina se han descrito casos de fotosensibilidad, se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria al sol durante el tratamiento o a la luz ultravioleta artificial. En caso de ser inevitable la exposición, se recomienda el uso de productos de administración tópica con factor de protección solar (FPS) 15 o superior.

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con acitretina hubo evidencias de teratogenicidad en diversas especies animales y que se han documentado malformaciones craneofaciales, cardiovasculares, esqueléticas y del sistema nervioso central asociadas a su empleo en mujeres embarazadas, se debe evitar su uso durante la gestación o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que la acitretina se excreta en la leche materna y no se conoce la seguridad de su uso durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acitretina tiene efectos moderados sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En algunos pacientes la acitretina podría causar disminución de la visión nocturna y comprometer con ello la capacidad para conducir vehículos durante la noche. Los pacientes deben ser advertidos al respecto.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula, a la vitamina A o a otros retinoides.
Embarazo.
Mujeres en edad fértil sin protección anticonceptiva, hasta 3 años después de finalizado el tratamiento.
Insuficiencia hepática y/o renal graves.
Hiperlipidemia crónica.
Uso concomitante de metotrexato o tetraciclinas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los síntomas de una sobredosis aguda de acitretina se asemejan a los de una hipervitaminosis A y pueden incluir: dolor de cabeza, vértigo, náuseas, vómito, somnolencia, irritabilidad y presión intracraneal elevada.

10.2. Tratamiento

Suspender la acitretina y observar al paciente ante la posibilidad de un aumento de la presión intracraneal.
En casos de ingestión masiva reciente (menos de 60 - 90 minutos) podrían considerarse acciones orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal del fármaco (como emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado). Adicional a ello, la situación no amerita medidas especiales o un tratamiento específico en particular, dada la escasa toxicidad de la acitretina.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

Durante el tratamiento evite la exposición prolongada al sol por el riesgo de fotosensibilización.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula
Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2020



Gobierno **Bolivariano** | Ministerio del Poder Popular
de Venezuela | para la **Salud** | Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel "

