

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acitretina IFC 10 mg cápsulas duras EFG

Acitretina IFC 25 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula dura de Acitretina IFC 10 mg contiene 10 mg de acitretina.

Cada cápsula dura de Acitretina IFC 25 mg contiene 25 mg de acitretina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene glucosa (como maltodextrina procedente del maíz).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas de Acitretina IFC 10 mg contienen un polvo de color amarillo y constan de un cuerpo de color blanco a casi blanco y una tapa de color marrón, con los caracteres "A10" impresos en color negro en el cuerpo de la cápsula.

Las cápsulas de Acitretina IFC 25 mg contienen un polvo de color amarillo y constan de un cuerpo de color amarillo a ligeramente amarillo y una tapa de color marrón, con los caracteres "A25" impresos en color negro en el cuerpo de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias;
- Psoriasis pustulosa de las manos y pies;
- Ictiosis congénita grave y dermatitis ictiosiforme;
- Liquen rojo plano en piel y membranas mucosas;
- Otras formas graves y refractarias de dermatitis caracterizadas por disqueratosis y/o hiperqueratosis.

4.2. Posología y forma de administración

Acitretina IFC sólo puede prescribirse por médicos, preferentemente dermatólogos, que cuenten con experiencia en el tratamiento con retinoides sistémicos y sepan valorar correctamente el riesgo teratogénico asociado a acitretina. Ver sección 4.6.

La dosificación se basa en la apariencia clínica de la enfermedad y la tolerabilidad del producto. El médico responsable del tratamiento debe determinar la dosificación individualmente para cada paciente. La siguiente información podrá servir como guía.

Este producto está disponible en dos dosis:

Acitretina IFC 10 mg cápsulas duras EFG

Acitretina IFC 25 mg cápsulas duras EFG

Adultos

Se recomienda una dosis diaria inicial de 25 ó 30 mg de acitretina (1 cápsula de Acitretina IFC 25 mg ó 3 cápsulas de Acitretina IFC 10 mg) durante 2 - 4 semanas. Tras esta fase inicial es posible que sea necesario aumentar la dosis en algunos casos hasta un máximo de 75 mg de acitretina al día (3 cápsulas de Acitretina IFC 25 mg). No debe sobrepasarse esa dosificación máxima.

En los pacientes con enfermedad de Darier puede ser apropiado empezar con una dosis de 10 mg. La dosis debe incrementarse con precaución, ya que podrían aparecer reacciones isomórficas.

La dosis de mantenimiento debe ajustarse a la respuesta terapéutica y la tolerabilidad. En general, una dosis diaria de 30 mg de acitretina durante 6 - 8 semanas adicionales permite lograr el efecto terapéutico óptimo en la psoriasis. En los trastornos de queratinización, la dosis de mantenimiento debe mantenerse tan baja como sea posible (posiblemente menos de 10 mg de acitretina al día). Bajo ningún concepto se debe sobrepasar los 30 mg de acitretina al día.

Por lo general el tratamiento puede interrumpirse en aquellos pacientes de psoriasis cuyas lesiones hayan mejorado lo suficiente. No se recomienda el tratamiento a largo plazo en los pacientes con psoriasis. Las recidivas son tratadas del mismo modo.

Los pacientes con ictiosis congénita grave y enfermedad de Darier grave pueden necesitar tratamiento durante más de 3 meses. Debe tomarse la dosis eficaz más baja, sin sobrepasar los 50 mg/día.

Edad avanzada

Las recomendaciones de dosificación son las mismas que para los demás adultos.

Tratamiento combinado:

Si la administración de acitretina se combina con otras formas de tratamiento, puede ser posible reducir la dosis de acitretina de acuerdo con los resultados terapéuticos. Antes de administrar acitretina, habitualmente, deben interrumpirse los demás tratamientos dermatológicos, en particular con queratolíticos. Sin embargo, en caso de estar indicado puede continuarse la administración de corticosteroides tópicos o pomada emoliente suave.

Durante la administración de acitretina deben consultarse con el médico los tratamientos tópicos adicionales, entre ellos los tratamientos específicamente dirigidos al cuidado de la piel.

Forma de administración

Las cápsulas duras se toman enteras una vez al día, junto con las comidas o leche. Es absolutamente necesario que se respete la dosis de acitretina calculada por el médico.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros retinoides.

Acitretina es altamente teratogénica y no debe ser utilizada por mujeres embarazadas. Esto mismo aplica a mujeres en edad fértil a menos que utilicen estrictamente un método contraceptivo 4 semanas antes, durante o hasta los 3 años posteriores al tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.6).

Acitretina IFC no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

Acitretina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o renal graves y en pacientes con valores de lípidos en sangre anormalmente elevados de forma crónica, uso concomitante con vitamina A u otros retinoides (debido al riesgo de hipervitaminosis A) y durante la administración conjunta con metotrexato y etretinato (dado que se ha notificado un aumento del riesgo de hepatitis). Debido a que Acitretina IFC y tetraciclinas pueden causar incremento de la presión intracraneal, no deben administrarse al mismo tiempo ambos medicamentos (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos

Acitretina IFC es un potente inductor teratógeno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida.

Acitretina IFC está estrictamente contraindicada en:

- Mujeres embarazadas
- Mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos

Plan de Prevención de Embarazos

Este medicamento es TERATOGENICO

Acitretina está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones siguientes del Plan de Prevención de Embarazos:

- Acitretina está indicada en (ver sección 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
 - Formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias;
 - Psoriasis pustulosa de las manos y pies;
 - Ictiosis congénita grave y dermatitis ictiosiforme;
 - Liquen rojo plano en piel y membranas mucosas;
 - Otras formas graves y refractarias de dermatitis caracterizadas por disqueratosis y/o hiperqueratosis.
- El potencial de embarazo debe evaluarse para todas las mujeres.
- Entiende el riesgo teratogénico.
- Entiende la necesidad de un seguimiento mensual riguroso.

- Entiende y acepta la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, desde 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 3 años después de finalizar el mismo. Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, un método independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes de usuario.
- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.
- Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Está informada y entiende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo o si puede estar embarazada.
- Entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes, durante el tratamiento, idealmente cada mes, y periódicamente con intervalos de 1 a 3 meses durante un período de hasta 3 años después de interrumpir el mismo.
- Ha reconocido que ha entendido los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de acitretina.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que en el momento del tratamiento no son sexualmente activas, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

El médico prescriptor debe asegurar que:

- La paciente cumple con las condiciones para la prevención del embarazo que se detallan arriba, incluida la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión.
- La paciente ha reconocido las condiciones antes mencionadas.
- La paciente entiende que debe utilizar de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario, durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y que continúa usando anticonceptivos efectivos durante todo el período de tratamiento y durante al menos 3 años después de finalizar el mismo.
- Se obtuvieron resultados negativos de la prueba de embarazo antes, durante y periódicamente con intervalos de 1-3 meses durante un período de 3 años después de finalizar el tratamiento. Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo se deben documentar.

Si un embarazo ocurre en una mujer tratada con acitretina, se debe interrumpir el tratamiento y la paciente debe ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Si el embarazo ocurre después de interrumpir el tratamiento, existe un riesgo de malformación seria y grave del feto. Este riesgo persiste hasta que el producto ha sido completamente eliminado, que es dentro de 3 años después del final del tratamiento.

Anticoncepción

Las pacientes deben recibir información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se deben remitir para recibir asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están usando un método anticonceptivo eficaz. Si el médico prescriptor no está en condiciones de proporcionar dicha información, la paciente debe ser referida al profesional de la salud pertinente.

Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante 3 años después de finalizar el mismo con acitretina, incluso en pacientes con amenorrea.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando al paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.

Pruebas de embarazo

De acuerdo con la práctica local, se recomienda realizar pruebas de embarazo supervisadas por un médico con una sensibilidad mínima de 25 mUI / ml, de la siguiente manera:

Antes de empezar el tratamiento

Al menos un mes después de que la paciente haya comenzado a usar métodos anticonceptivos, y en un breve periodo (preferiblemente unos pocos días) antes de la primera prescripción, la paciente debe someterse a una prueba de embarazo supervisada por un médico. Esta prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando comience el tratamiento con acitretina.

Visitas de seguimiento

Las visitas de seguimiento deben organizarse en intervalos regulares, idealmente cada mes. La necesidad de pruebas de embarazo repetidas, supervisadas médicamente cada mes debe determinarse de acuerdo con la práctica local, que incluya la consideración de la actividad sexual de la paciente, los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, falta de períodos o amenorrea) y el método anticonceptivo. Cuando proceda, las pruebas de embarazo de seguimiento deben realizarse el día de la visita de prescripción o en los 3 días previos.

Final del tratamiento

Las mujeres deben someterse a una prueba de embarazo periódicamente con intervalos de 1-3 meses durante un período de 3 años después de interrumpir el tratamiento.

Restricciones de prescripción y dispensación

Para las mujeres en edad fértil, la duración de la prescripción de Acitretina IFC idealmente debe limitarse a 30 días para favorecer el seguimiento regular, incluidas las pruebas y el control del embarazo. Lo ideal, es que las pruebas de embarazo, la prescripción de la receta y la dispensación de Acitretina IFC se realicen el mismo día.

Este seguimiento mensual permitirá asegurar que se realicen pruebas y controles regulares de embarazo y que la paciente no esté embarazada antes de recibir el siguiente ciclo de tratamiento.

Pacientes varones

Los datos disponibles sugieren que el nivel de exposición materna al semen de los pacientes que reciben Acitretina IFC, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de Acitretina IFC. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir sus medicamentos con nadie, especialmente con mujeres.

Precauciones adicionales

Los pacientes deben recibir instrucciones de no administrar este medicamento a otra persona y devolver las cápsulas sin usar a su farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento, ni durante 3 años tras la interrupción de acitretina debido al posible riesgo para el feto de una receptora de la transfusión, embarazada. Las mujeres en edad fértil no deben recibir sangre de pacientes que estén en tratamiento con acitretina.

Material Informativo de Seguridad

Para ayudar a los prescriptores, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a acitretina, el Titular de la Autorización de Comercialización proporcionará Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de acitretina, proporcionar asesoramiento sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y facilitar orientación sobre la necesidad de pruebas de embarazo.

El médico debe proporcionar información completa para todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, sobre el riesgo teratogénico y las estrictas medidas de prevención del embarazo que se especifican en el Plan de Prevención de Embarazos.

Trastornos psiquiátricos

Se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo acitretina. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

A la vista de posibles efectos sobre la función hepática, ésta debe monitorizarse periódicamente durante el tratamiento. La función hepática debe examinarse antes de iniciar el tratamiento con Acitretina IFC, cada 1 - 2 semanas durante los primeros 2 meses tras el comienzo del mismo y posteriormente cada 3 meses durante el tratamiento. Si se observaran resultados anómalos, deben realizarse controles semanales. Si la función hepática no regresa a la normalidad o se deteriora aún más, debe interrumpirse el tratamiento con Acitretina IFC. En estos casos es recomendable que se continúe la vigilancia de la función hepática durante un mínimo de 3 meses. (ver sección 4.8)

Deben vigilarse el colesterol sérico y los triglicéridos séricos (valores en ayunas), antes de empezar el tratamiento, un mes después de iniciarlo y cada 3 meses durante el mismo especialmente en los pacientes de alto riesgo (trastornos del metabolismo de lípidos, diabetes mellitus, obesidad, alcoholismo) y durante el tratamiento a largo plazo. El tratamiento con acitretina se debe interrumpir en caso de aparición de niveles no controlados de hipertrigliceridemia o síntomas de pancreatitis.

La evidencia clínica ha demostrado que el etretinato puede formarse con la ingestión concomitante de acitretina y alcohol. El etretinato es altamente teratogénico y tiene una vida media superior a acitretina (aproximadamente 120 días). Por tanto, las mujeres en edad fértil **no deben consumir alcohol** (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina y hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento con ésta. Se deben utilizar métodos anticonceptivos y realizar pruebas de embarazo durante tres años después de completar el tratamiento con acitretina (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes de alto riesgo:

En pacientes con diabetes, alcoholismo, obesidad, factores de riesgo cardiovascular o alteraciones del metabolismo lipídico, que estén en tratamiento con acitretina se realizarán más frecuentemente determinaciones analíticas de los valores plasmáticos de lípidos, y/o glucemia y de otros indicadores de riesgo cardiovascular, p. ej., tensión arterial.

En pacientes diabéticos, los retinoides pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Por tanto, al inicio del tratamiento deben analizarse, con más frecuencia de lo habitual, los niveles de azúcar en sangre.

En pacientes de alto riesgo en los que los indicadores de riesgo cardiovascular no vuelven a los valores normales o empeoran, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con acitretina.

Antes y durante el tratamiento a largo plazo, deben hacerse radiografías (p. ej., de la columna vertebral, de los huesos largos, incluyendo tobillos y muñecas) a intervalos periódicos (cada año) en vista de posibles anomalías en la osificación (ver sección 4.8). En caso de hiperostosis debe valorarse con el paciente la interrupción del tratamiento. Es necesario sopesar cuidadosamente los riesgos frente a los beneficios terapéuticos esperados.

Dado que ocasionalmente se han notificado casos de cambios óseos en niños incluyendo cierre epifisario prematuro, fracturas, hiperostosis esquelética y calcificación extraósea tras el tratamiento prolongado con etretinato, puede esperarse que estos efectos puedan ocurrir con su metabolito activo, acitretina. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con acitretina en niños, a menos que, en opinión del médico, los beneficios superen significativamente los riesgos y ya hubieran fracasado todos los demás tratamientos alternativos. Si en circunstancias excepcionales se iniciara dicho tratamiento, debe examinarse al niño periódicamente para detectar anomalías en el desarrollo musculoesquelético y en el crecimiento. Debe investigarse exhaustivamente cualquier síntoma que sugiera posibles cambios óseos (movilidad reducida, dolor óseo). Debe interrumpirse la administración de acitretina tan pronto como lo permita la evolución de la enfermedad.

En adultos, especialmente ancianos, en tratamiento prolongado con acitretina, deben realizarse exámenes apropiados de forma periódica para comprobar la posible aparición de anomalías en la osificación (ver sección 4.8). Si se observaran estas alteraciones, debe valorarse con el paciente la continuidad del tratamiento en base a un análisis cuidadoso del beneficio frente al riesgo.

Debe recalcar que en la actualidad se desconocen todas las consecuencias de la administración prolongada de acitretina.

La dosificación debe basarse en el peso corporal (p.c.) Se recomienda una dosis diaria inicial de 0,5 mg de acitretina por kg de p.c. En algunos casos pudieran requerirse, durante un período limitado, dosis diarias más elevadas de hasta 1 mg de acitretina por kg de p.c. No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 35 mg de acitretina.

Las formulaciones encapsuladas con dosis fijas de 10 y 25 mg tal vez no permitan suficiente flexibilidad para ajustarse a la dosificación pediátrica propuesta según los kg de p.c. En tal caso se sugiere acudir al personal farmacéutico cualificado de oficina de farmacia o farmacia hospitalaria para la preparación de la forma adecuada de dosificación (por ejemplo, polvo o cápsulas) a partir del contenido encapsulado de Acitretina IFC.

La dosis media diaria de mantenimiento es de 0,1 mg de acitretina por kg de p.c. La dosis de mantenimiento debe mantenerse tan baja como sea posible y por lo general no debe sobrepasar los 0,2 mg diarios de acitretina por kg de p.c. (puede valorarse la dosificación en días alternos).

Los efectos de la luz UV se ven incrementados por el tratamiento con retinoides; en consecuencia, los pacientes deben evitar la exposición excesiva a la luz solar y el empleo no supervisado de lámparas solares. Si es necesario, debe utilizarse un protector solar con un factor de protección alto, de al menos SPF 15.

Se han notificado casos de visión nocturna disminuida durante el tratamiento con acitretina. Debe informarse a los pacientes sobre este posible problema y advertirles que sean prudentes al conducir o utilizar máquinas durante la noche. Los problemas visuales deben vigilarse estrechamente (ver secciones 4.7 y 4.8).

Puede ser posible que se produzca cierta intolerancia al uso de lentes de contacto, debido a la sequedad de los ojos. Los pacientes que usen lentes de contacto deben excluirse del tratamiento o usar gafas durante el período de tratamiento.

Se han notificado casos raros de hipertensión intracraneal benigna. Los pacientes con dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos y alteraciones visuales deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con acitretina y acudir al médico para evaluación neurológica (ver sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización mundial, se han notificado casos muy raros de Síndrome de extravasación capilar/síndrome del ácido retinoico.

En la experiencia post-comercialización mundial se han notificado casos muy raros de dermatitis exfoliativa.

Este medicamento contiene glucosa (como maltodextrina procedente del maíz). Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento sistémico con retinoides puede conducir a una elevación de la presión intracraneal. Debido a que las tetraciclinas también pueden provocar ese aumento de presión, los pacientes no deben recibir tratamiento concomitante de Acitretina IFC y tetraciclina.

Está contraindicada la administración concomitante de metotrexato o vitamina A y otros retinoides con acitretina (ver sección 4.3).

Cuando se administre Acitretina IFC con fenitoína, debe recordarse que Acitretina IFC reduce parcialmente la unión de la fenitoína a las proteínas. Por el contrario, no se ha observado ninguna influencia de este tipo sobre la unión a proteínas plasmáticas con el uso concomitante de Acitretina IFC y anticoagulantes cumarínicos (warfarina).

El efecto anticonceptivo de los comprimidos con baja dosis de progesterona (comprimidos de progesterona) puede reducirse por la interacción con acitretina. Por tanto, dichos comprimidos no deben usarse como anticonceptivos durante el tratamiento con acitretina.(ver sección 4.6). No se han observado interacciones con anticonceptivos orales que combinan estrógenos/progestágenos.

La ingesta conjunta de acitretina y alcohol origina la formación de etretinato, que es altamente teratogénico. No se ha definido el mecanismo de este proceso metabólico, por lo que no está claro si también es posible que interaccionen otros agentes. Esto debe tenerse en cuenta cuando se trate a mujeres en edad fértil. Por tanto, las mujeres en edad fértil **no deben consumir alcohol** (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina y hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento con ésta (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hasta la fecha no se han observado interacciones de Acitretina IFC con otros medicamentos (por ejemplo, digoxina, cimetidina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sabe que los retinoides pueden provocar graves anomalías congénitas en los humanos (craneofaciales, del sistema nervioso central, cardiovasculares, esqueléticas, del timo). También se ha notificado un único caso de anomalías similares tras la administración de acitretina durante el embarazo. Al igual que la vitamina A y otros retinoides, la acitretina puede provocar malformaciones en la descendencia de distintas especies animales, incluso en los niveles de dosificación recomendados para humanos. Dado que la

acitretina es teratogénica en animales a niveles de dosificación en humanos, Acitretina IFC está absolutamente contraindicado durante el embarazo y no debe administrarse Acitretina IFC a mujeres en edad fértil si no fuera posible excluir el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad potencialmente fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Acitretina es altamente teratogénica. El riesgo de nacimiento de un niño con deformaciones es excepcionalmente alto si se toma acitretina antes o durante el embarazo, independientemente de la duración del tratamiento o de la dosis .

Acitretina está estrictamente contraindicada en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver sección 4.4) y las siguientes instrucciones:

- 1) La paciente está sufriendo alteraciones graves en la queratinización, resistentes a los tratamientos convencionales.
- 2) Está capacitada para comprender y seguir las instrucciones del médico.
- 3) Es capaz de llevar a cabo las medidas anticonceptivas establecidas de forma fiable y cumpliéndolas.
- 4) Es absolutamente esencial que toda mujer en edad fértil en tratamiento con acitretina utilice de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o 2 formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y que continúe usando anticonceptivos efectivos durante todo el periodo de tratamiento y durante al menos 3 años después de finalizar el mismo. Para mayor información sobre pruebas de embarazo ver sección 4.4. Debe informarse a la paciente que contacte inmediatamente con un médico en caso de sospecha de embarazo.
- 5) Deben tomarse las mismas medidas anticonceptivas eficaces e ininterrumpidas cada vez que se repita el tratamiento, sin importar la duración que haya tenido el tratamiento, y continuando con ellas hasta 3 años después de finalizar el tratamiento.
- 6) El tratamiento no debe comenzar hasta el segundo o tercer día del siguiente periodo menstrual normal.
- 7) Al inicio del tratamiento, debe obtenerse un resultado negativo en la prueba de embarazo (sensibilidad mínima de 25 mIU/mL) hasta tres días antes de administrar la primera dosis. Durante el tratamiento, deben realizarse pruebas de embarazo cada 28 días. Es obligatoria una prueba de embarazo negativa de no más de 3 días antes de realizar la prescripción en estas visitas. Tras la finalización del tratamiento, deben realizarse pruebas de embarazo cada 1-3 meses durante un periodo de 3 años tras la administración de la última dosis.
- 8) Antes de iniciar el tratamiento con Acitretina IFC, el médico debe proporcionar a las pacientes en edad fértil, información detallada sobre las precauciones que deben tomar, el riesgo de malformación fetal muy grave, y las posibles consecuencias de un embarazo si éste se produjera durante el tratamiento con acitretina o en los 3 años posteriores a la interrupción del tratamiento.
- 9) Si a pesar de las precauciones tomadas se produce un embarazo, existe un riesgo elevado de malformaciones graves en el feto (p. ej.: defectos craneofaciales, malformaciones cardíacas y vasculares o del SNC, defectos en el esqueleto y en el timo) y aumento de la incidencia de aborto espontáneo. Este riesgo se produce especialmente durante el tratamiento con acitretina y hasta 2 meses después del mismo. El riesgo es menor hasta los 3 años posteriores a la finalización del tratamiento (sobre todo en mujeres que no han consumido alcohol), aunque no puede excluirse por completo debido a la posible formación de etretinato.
- 10) Las mujeres en edad fértil **no deben consumir alcohol** (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina, ni hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con acitretina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

El método anticonceptivo primario es una combinación de un producto anticonceptivo hormonal o un dispositivo intrauterino, y se recomienda también utilizar preservativo o diafragma. No se recomienda la

utilización de productos que sólo contienen dosis bajas de progesterona, debido a los indicios de una posible interferencia con su efecto anticonceptivo.

Las mujeres en edad fértil no deben recibir sangre de pacientes que estén bajo tratamiento con acitretina (ver sección 4.4).

Lactancia

Acitretina IFC es lipofílica y se excreta por leche materna. Las pacientes no deben dar el pecho durante el tratamiento con Acitretina IFC (ver sección 4.3).

Fertilidad

Según los datos disponibles, el riesgo de efectos teratogénicos en mujeres que han tenido una exposición al semen o al líquido seminal de varones tratados con acitretina, es mínimo, si es que existe.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acitretina IFC tiene efectos moderados sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se ha notificado la disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con Acitretina IFC. En raras ocasiones, dicho efecto ha continuado después de la finalización del tratamiento. Debe informarse a los pacientes sobre este posible problema y advertirles que sean prudentes al conducir o usar máquinas durante la noche o en un túnel. Los problemas visuales deben vigilarse estrechamente (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Se han observado reacciones adversas en la mayoría de los pacientes tratados con acitretina. Sin embargo, habitualmente desaparecen al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Al principio del tratamiento algunas veces se ha observado un empeoramiento transitorio de los síntomas de psoriasis. Los efectos adversos más frecuentes observados son síntomas de hipervitaminosis A, por ejemplo, sequedad de labios, que puede aliviarse con la aplicación de una pomada emoliente.

Los efectos adversos de acitretina notificados en los ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización se enumeran a continuación siguiendo la clasificación órgano-sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Infecciones e infestaciones Frecuencia no conocida	Vulvo-vaginitis debida a <i>Candida albicans</i>
Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad Tipo I
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes	Dolor de cabeza

Poco frecuentes Raras Muy raras	Mareo Neuropatía periférica Hipertensión intracraneal benigna (ver sección 4.4)
Trastornos oculares Muy frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Sequedad e inflamación de las membranas mucosas (por ejemplo, conjuntivitis, xeroftalmia), que pueden provocar intolerancia a las lentes de contacto Visión borrosa Ceguera nocturna (ver sección 4.4), queratitis ulcerativa
Trastornos del oído y del laberinto Frecuencia no conocida	Alteraciones en la audición, tinnitus
Trastornos vasculares Frecuencia no conocida	Enrojecimiento, Síndrome de extravasación capilar/síndrome del ácido retinoico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes Frecuencia no conocida	Sequedad e inflamación de las membranas mucosas (por ejemplo, epistaxis y rinitis) Disfonía
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Sequedad de boca, sed Estomatitis, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos) Gingivitis Disgeusia, hemorragia rectal
Trastornos hepato biliarios Poco frecuentes Muy raros	Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia desconocida	Queilitis, prurito, alopecia, descamación (en todo el cuerpo, sobre todo en las palmas de las manos y plantas de los pies) Fragilidad de la piel, piel pegajosa, dermatitis, textura anómala del cabello, uñas quebradizas, paroniquia, eritema Rágades, dermatitis bullosa, reacción de fotosensibilidad Granuloma piogénico, madarosis, dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes Muy raras	Artralgia, mialgia Dolor de huesos, exostosis (el tratamiento de

	mantenimiento puede dar como resultado la progresión de una hiperostosis espinal ya existente, con aparición de nuevas lesiones hiperostósicas y calcificaciones extraóseas, tal y como se ha observado en el tratamiento sistémico prolongado con retinoides) (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias Muy frecuentes	Pruebas anómalas de la función hepática (elevación transitoria, generalmente reversible, de las transaminasas y fosfatasa alcalinas) (ver sección 4.4) Lípidos anómalos (durante el tratamiento con dosis altas de acitretina, se ha producido elevación reversible de los triglicéridos y colesterol plasmáticos, especialmente en pacientes de alto riesgo y durante el tratamiento prolongado) (ver sección 4.4). Si estos efectos persisten, no puede descartarse el riesgo asociado de aterogénesis.

Niños

En tratamientos prolongados con etretinato se han notificado de forma ocasional casos de cambios óseos en niños, incluyendo cierre epifisiario prematuro, hiperostosis esquelética y calcificación extraósea, efectos que también pueden esperarse con acitretina. En niños, deben monitorizarse de forma estrecha los parámetros de crecimiento y desarrollo óseo.

Diabéticos

Los retinoides pueden mejorar o empeorar la tolerancia a la glucosa (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se requiere a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis aguda, debe interrumpirse inmediatamente la administración de acitretina. Los síntomas de una sobredosis son idénticos a los de la hipervitaminosis A aguda, con dolor de cabeza, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito.

No se requieren medidas específicas adicionales, dada la baja toxicidad aguda del producto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos vía sistémica, retinoides para el tratamiento de la psoriasis

Código ATC: D05BB02

Se sabe que el retinol (vitamina A) es esencial para el normal crecimiento epitelial y la diferenciación, aunque aún no se ha establecido el mecanismo de este efecto. Tanto el retinol como el ácido retinoico son capaces de revertir cambios en la piel hiperqueratósica y metaplásica. Sin embargo, dichos efectos generalmente sólo se obtienen con dosis asociadas a una considerable toxicidad local o sistémica.

La acitretina, el principio activo de Acitretina IFC, es un análogo sintético y aromático del ácido retinoico y es el principal metabolito del etretinato, que se ha utilizado con éxito durante muchos años para el tratamiento de la psoriasis y de otros trastornos de queratinización.

Los estudios clínicos han confirmado que en el caso de la psoriasis y la disqueratosis, la acitretina conduce a una normalización de la proliferación, diferenciación y queratinización de las células epidérmicas, a dosis en las que los efectos secundarios son en general tolerables. El efecto de Acitretina IFC es prácticamente sintomático: el mecanismo de acción sigue siendo en gran medida desconocido.

En el caso de los trastornos de queratinización, se dispone de hasta 2 años de experiencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La acitretina alcanza el máximo de concentración en plasma a las 1 - 4 horas tras la ingestión del fármaco. La biodisponibilidad de la acitretina administrada por vía oral se ve aumentada por los alimentos. La biodisponibilidad de una dosis única es de aproximadamente un 60%, pero la variabilidad entre pacientes es considerable (36 - 95%).

Distribución

La acitretina es altamente lipofílica y penetra fácilmente en los tejidos del organismo. La unión de la acitretina a proteínas sobrepasa el 99%. En los estudios con animales, la acitretina atravesó la barrera placentaria en cantidades suficientes para producir malformaciones del feto. Debido a su carácter lipofílico, puede suponerse que la acitretina pasa en cantidades considerables a la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

La acitretina se metaboliza por isomerización a su isómero 13-cis (cis-acitretina), mediante glucuronidación y escisión de la cadena lateral.

La evidencia clínica ha demostrado que puede formarse etretinato tras la ingesta concomitante de acitretina y alcohol. Etretinato es altamente teratogénico y tiene una vida media más larga que acitretina (aproximadamente 120 días) (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.6).

Eliminación

Los estudios con dosis múltiples en pacientes con edades entre 21 y 70 años mostraron una semivida de eliminación de aproximadamente 50 horas para la acitretina y de 60 horas para su principal metabolito en plasma, *cis*-acitretina, que también es teratogénico. A partir de la semivida de eliminación más prolongada observada en estos pacientes para la acitretina (96 horas) y *cis*-acitretina (123 horas), y suponiendo que la cinética sea lineal, puede predecirse que más de un 99% del fármaco se elimina dentro de los 36 días siguientes a la interrupción del tratamiento a largo plazo. Además, las concentraciones en plasma de

acitretina y *cis*-acitretina cayeron por debajo del límite de sensibilidad del estudio (< 6ng/ml) dentro de los 36 días siguientes a la interrupción del tratamiento. La acitretina se excreta completamente a partes aproximadamente iguales en riñón y bilis en forma de sus metabolitos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos observados a partir de los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan ningún peligro especial para los humanos.

Se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos en animales dentro del intervalo de dosis terapéuticas en humanos. En el ratón, los efectos teratogénicos se presentaron en el sistema esquelético (cráneo, bóveda del paladar, huesos largos) y en diversos órganos (cerebro, riñones, ojos). La acitretina es embriotóxica para los conejos, observándose un ligero aumento en la incidencia de malformaciones del cerebro y el paladar. La mortalidad perinatal se incrementó hasta el 80%, asociada con varias malformaciones del paladar y las extremidades, así como trastornos en la osificación. En las ratas sólo se observó un efecto teratogénico marcado a altas dosis, que se manifestó en fisura palatina y también en la malformación del húmero, cúbito y radio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acitretina IFC 10 mg cápsulas duras

Relleno de la cápsula:

Glucosa (como maltodextrina procedente del maíz)

Ascorbato de sodio

Celulosa microcristalina

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Propilenglicol

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Goma laca

Agua purificada

Acitretina IFC 25 mg cápsulas duras

Relleno de la cápsula:

Glucosa (como maltodextrina procedente del maíz)

Ascorbato de sodio

Celulosa microcristalina

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Propilenglicol

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Goma laca
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

Acitretina IFC 10 mg cápsulas duras EFG: 30 meses.
Acitretina IFC 25 mg cápsulas duras EFG: 36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/aluminio

Tamaño de los envases:
20, 30 y 50 cápsulas duras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Ctra. Cazoña-Adarzo, s/n
39011 Santander

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acitretina IFC 10 mg cápsulas duras EFG: 74.727
Acitretina IFC 25 mg cápsulas duras EFG: 74.726

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre de 2011
Fecha de la renovación de la autorización: Abril 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020