



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL

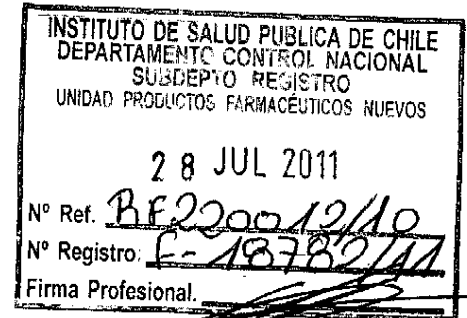
DECOSOL GEL TÓPICO 0,1 %

COMPOSICION:

Cada 100 g de gel tópico contiene:

Alitretinoína 0,10 g

Excipientes: hidroxipropilcelulosa, butilhidroxitolueno, macrogol 400, etanol absoluto



FARMACOLOGIA:

Se piensa que la acción molecular de la alitretinoína está mediada por la interacción con los receptores retinoides, se desconoce el mecanismo exacto de acción de este fármaco en el tratamiento tópico de las lesiones cutáneas del Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. La alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinoico), es una hormona endógena natural relacionada con la vitamina A, se une a todos los subtipos de receptores intracelulares conocidos (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ) activándolos. Una vez activados, estos receptores funcionan como factores de transcripción dependientes del ligando que regula la expresión de genes específicos. La regulación de la expresión de los genes por la alitretinoína controla el proceso de diferenciación celular en células tanto normales como neoplásicas.

La eficacia de alitretinoína gel en el tratamiento de las lesiones del Sarcoma de Kaposi esta relacionada con la capacidad de la alitretinoína para inhibir el crecimiento *in vitro* de las células del Sarcoma de Kaposi.

FARMACOCINETICA:

Ningún estudio ha determinado las concentraciones plasmáticas del ácido 9-*cis*-retinoico, antes y después del tratamiento con alitretinoína. Hay, sin embargo, evidencia indirecta de que la absorción no es extensa. Las concentraciones plasmáticas del ácido 9-*cis*-retinoico se valoraron durante los ensayos clínicos en pacientes con lesiones cutáneas del Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA después de la aplicación diaria múltiple repetida de alitretinoína gel hasta 60 semanas. El rango y frecuencia de detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico en los pacientes con Sarcoma de Kaposi después de la aplicación del fármaco fueron comparables al rango y frecuencia de detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico circulante natural en los sujetos no tratados.

RF220012

Reg. ISP N° F-18782/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Aunque no hay concentraciones plasmáticas detectables de metabolitos del ácido 9-cis-retinoico después de la aplicación tópica, estudios in vitro indican que la alitretinoína es metabolizada a ácido 4-hidroxi-9-cis-retinoico y a ácido 4-oxo-9-cis-retinoico por las enzimas CYP 2C9, 3A4, 1A1, 1A2.

La respuesta inicial puede ser después de 2 semanas de aplicación, pero algunos pacientes pueden requerir hasta 14 semanas de tratamiento.

INDICACIONES:

Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas en pacientes con Sarcoma de Kaposi debido al sida. Alitretinoína gel no está indicado en aquellos casos en que se requiere una terapia sistémica contra el Sarcoma de Kaposi (por ejemplo, si han aparecido más de 10 nuevas lesiones de Sarcoma de Kaposi durante el mes anterior, o si existe edema linfático sintomático o afección visceral sintomática). Hasta el momento no se dispone de experiencia en el empleo de Alitretinoína gel junto con tratamientos sistémicos contra el Sarcoma de Kaposi.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Tópica.

El tratamiento con Alitretinoína se debe iniciar y mantener bajo la supervisión de un médico especialista con experiencia en el tratamiento de los pacientes con Sarcoma de Kaposi.

Dosis habitual en adultos y adolescentes mayores de 18 años: Inicialmente alitretinoína gel debe aplicarse dos (2) veces al día sobre las lesiones cutáneas del Sarcoma de Kaposi.

La frecuencia de aplicación puede ser aumentada gradualmente a tres (3) o cuatro (4) veces al día de acuerdo a la tolerancia individual de la lesión, dejando transcurrir no menos de dos semanas entre cada aumento de dosis. **La frecuencia de aplicación se ajustará independientemente en cada lesión.**

Si aparece algún signo de toxicidad en la zona de la lesión, se reducirá la frecuencia de la aplicación según se describe en la Tabla 1. En caso de producirse una irritación severa, la aplicación de la droga puede ser temporalmente interrumpida durante unos días hasta que desaparezcan los síntomas.

La irritación cutánea local se puede valorar según la escala de cinco puntos que se muestra en la Tabla 1. Las normas para el ajuste del tratamiento necesario según la toxicidad cutánea relacionada con el tratamiento se especifican en la Tabla 2.

Tabla 1: Valoración de la irritación cutánea local



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Grado	Signos Clínicos definatorios
0 = Ninguna reacción	Ninguno
1 = Leve	Coloración rosa a roja definida
2 = Moderada	Aumento del enrojecimiento, posible edema
3 = Grave	Muy roja, con edema, con o sin vesiculaciones
4 = Muy grave	Muy roja, inflamada y con edema, con o sin signos de formación de vesículas bullosas y necrosis

Tabla 2: Normas de ajuste según la toxicidad limitante del tratamiento

Irritación cutánea local (Valorada según Tabla 1)	Ajustes del tratamiento
Grado 0, 1 ó 2	No se requiere ninguna acción, excepto continuar con la monitorización.
Grado 3	Se deberá reducir la frecuencia del tratamiento para esa lesión o suspenderlo. Cuando la irritación cutánea mejore hasta un grado 0 ó 1, se reiniciará el tratamiento dos veces al día, aumentando la frecuencia cada dos semanas según tolerancia.
Grado 4	Igual que ante una irritación de grado 3. No obstante, el tratamiento no se reiniciará si se produce una toxicidad de grado 4 con una frecuencia de aplicación menor de dos veces al día.

Consideraciones a tener en cuenta:

- La cantidad de gel a ser aplicado debe ser suficiente para cubrir la lesión con una capa generosa.
- Se recomienda que alitretinoína gel se aplique sobre las lesiones durante un periodo inicial de 12 semanas.
- En el caso de lesiones en las que se haya reducido la altura o el área en la semana 12, las aplicaciones continuarán siempre que se observe una mejoría continuada o al menos mantención de la respuesta, y que el producto continúe siendo tolerado.
- Se interrumpirá el tratamiento de cualquier lesión que se haya resuelto completamente según evaluación clínica. También se interrumpirá el tratamiento de las lesiones que no hayan demostrado una reducción del área o de la altura en la semana 12.
- Los pacientes deben lavarse las manos antes y después de las aplicaciones; no es necesario usar guantes.
- Se debe dejar secar el gel entre tres y cinco minutos antes de cubrir las lesiones con la ropa. No se deben utilizar apósitos oclusivos con alitretinoína gel.
- Se debe evitar la aplicación de gel sobre la piel sana que rodea las lesiones.

RF220012

Reg. ISP N° F-18782/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- El gel no se aplicará cerca de los ojos ni en las superficies mucosas u oculares. Se evitará ducharse, bañarse o nadar, al menos hasta tres horas después de cada aplicación.

CONTRAINDICACIONES:

Alitretinoína gel está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a la alitretinoína o a los retinoides en general o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Embarazo y lactancia
- Cuando las lesiones del Sarcoma de Kaposi sean muy próximas a otro tipo de lesiones cutáneas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Este producto se debe administrar por vía tópica. Sólo para uso externo.
- Pacientes sensibles a los retinoides, pueden ser sensibles a este producto.
- **Embarazo:** Este producto está contraindicado en el embarazo, ya que la alitretinoína puede provocar daño fetal. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante y al menos un mes después de interrumpir el tratamiento con alitretinoína gel.
- **Lactancia:** No se sabe si este fármaco se excreta por la leche humana. Según las concentraciones plasmáticas que se observan en las pacientes, es posible que las concentraciones del ácido 9-cis-retinoico supongan un bajo riesgo para el lactante. Sin embargo, debido a la posibilidad de reacciones adversas que se podrían producir en los lactantes por el uso de alitretinoína gel, las madres interrumpirán la lactancia antes de utilizar el fármaco y no iniciarán la lactancia de nuevo mientras lo utilicen.
Se evitará que la piel del recién nacido entre en contacto con zonas de la piel de la madre en las cuales se haya aplicado alitretinoína gel recientemente. Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no alimenten a sus hijos dando pecho para evitar el riesgo de transmisión del virus.
- **Uso pediátrico:** Alitretinoína no está recomendada para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- **Uso geriátrico:** No hay recomendaciones específicas para el uso en pacientes mayores de 65 años de edad. El Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA no es frecuente en este grupo de pacientes.
- **Pacientes con insuficiencia renal o hepática:** No hay datos sobre el uso de alitretinoína gel en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Desde un punto de vista teórico, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, pero estos pacientes se deberán vigilar estrechamente y se reducirá la frecuencia del tratamiento, o se interrumpirá si se presentan reacciones adversas.



- Alitretinoína tópica puede aumentar la sensibilidad de la piel a la luz solar, ya que los retinoides, como grupo, se han asociado con fotosensibilidad. Se debe usar un protector solar y ropa protectora cuando la exposición al sol es inevitable.
- Se aconseja evitar o minimizar la exposición de las áreas tratadas al sol o a lámparas UV durante el tratamiento.
- Se debe evitar el uso de productos que contengan DEET (N, N-dietil-m-toluamida). Existe un mayor riesgo de efectos dañinos de DEET cuando se utilizan en forma concomitante.
- Se recomienda que la ingesta diaria de vitamina A en la dieta no supere la Ingesta Diaria Recomendada.
- Se debe evitar el uso de otros productos tópicos sobre las lesiones del Sarcoma de Kaposi tratadas. Se puede utilizar aceite mineral entre las aplicaciones de alitretinoína gel para prevenir la excesiva sequedad o el prurito. No obstante, no se aplicará el aceite mineral al menos durante dos horas antes o después de la aplicación de alitretinoína gel.
- Se debe evaluar la relación riesgo / beneficio en el caso de existir linfoma cutáneo de células T, el tratamiento de la toxicidad limitante puede ser más prevalente en los pacientes con esta afección o tal vez se necesite una dosis más baja o un control especial durante el tratamiento.

INTERACCIONES:

- No se recomienda que los pacientes apliquen alitretinoína gel junto con productos que contengan DEET (N,N-dietil-m-toluamida), componente habitual en los repelentes de insectos. La toxicidad del DEET puede aumentar.
- En los estudios controlados con vehículo no se encontraron signos clínicos de interacciones farmacológicas con los fármacos antirretrovirales sistémicos, incluyendo inhibidores de la proteasa, antibióticos macrólidos y antifúngicos azólicos.
- Aunque no se dispone de datos, es posible que la administración simultánea de fármacos que inducen las isoenzimas CYP reduzca los niveles circulantes de alitretinoína, con un posible efecto negativo sobre la eficacia de alitretinoína gel.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas, que se asocian con el uso de alitretinoína gel en el Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, se producen casi exclusivamente en la zona de aplicación. La toxicidad cutánea habitualmente comienza como un eritema; si se continúa la aplicación de alitretinoína gel, el eritema aumentará y aparecerá edema. La toxicidad dérmica puede ser limitante del tratamiento, con un eritema, edema y vesiculaciones intensas. Cuando se aplicó alitretinoína gel, el 69,1% de los pacientes presentó reacciones adversas al fármaco en la zona de aplicación.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Las siguientes reacciones adversas se observaron en la zona de aplicación durante los ensayos clínicos realizados en pacientes con Sarcoma de Kaposi. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Poco frecuentes: Linfadenopatía

- **Trastornos del sistema nervioso**
Frecuentes: Parestesia (escozor, hormigueo)

- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo**
Muy frecuentes: Alteraciones cutáneas (grietas, escaras, costras, excoriaciones, drenajes, supuraciones), exantema (eritema, enrojecimiento, escamas, irritación, dermatitis), prurito (picor, prurito),
Frecuentes: Úlceras cutáneas, drenaje seroso, dermatitis exfoliativa (escamaciones, desprendimiento de la epidermis, descamaciones, exfoliaciones), cambios de coloración en la piel (decoloración marrón, hiperpigmentación circundante, palidez), piel seca.
Poco frecuentes: Celulitis, exantema vesiculobuloso, exantema maculopapular, reacción alérgica

- **Trastornos vasculares**
Frecuentes: Hemorragias (sangrado en las lesiones o a su alrededor), edema (edema, hinchazón, inflamación), edema periférico
Poco frecuentes: Flebitis, alteraciones vasculares

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
Muy frecuentes: Dolor (ardor, sensación de dolor)
Poco frecuentes: Infección, incluyendo infecciones bacterianas

La seguridad de alitretinoína gel se ha valorado en ensayos clínicos con más de 469 pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, 439 de los cuales fueron tratados con una concentración de alitretinoína al 0,1%.

La incidencia de alteraciones cutáneas, ulceraciones cutáneas, dolor y exantema relacionadas con el fármaco parece ser mayor en los pacientes que se aplican alitretinoína gel cuatro veces al día que en los que se aplican el fármaco con menor frecuencia. No obstante, la incidencia de otras reacciones adversas relacionadas con el fármaco igualmente frecuentes, como prurito, edemas, dermatitis exfoliativa y piel seca, no parece aumentar en función de la frecuencia de la aplicación.

La incidencia de exantema leve a moderado (todos los acontecimientos, independientes de la causalidad) fue menor en los pacientes tratados durante menos de 16 semanas que en los tratados durante 16 semanas o más (leve, 33% frente a 63%; moderado, 29% frente a 43%). La incidencia de exantemas cutáneos graves fue independiente de la duración del tratamiento (10% en ambos casos).



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

La toxicidad cutánea local asociada con el tratamiento con alitretinoína gel se resolvió en general cuando se ajustó o interrumpió el tratamiento.

Las reacciones adversas observadas con alitretinoína gel son similares a las observadas con otros retinoides tópicos. Es poco probable que se observen con el uso de alitretinoína gel los efectos secundarios sistémicos indeseables asociados con los retinoides orales, ya que el rango y frecuencia de las concentraciones de niveles plasmáticos cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico después de la aplicación del fármaco fueron comparables con el rango y frecuencia de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico circulante natural en los sujetos no tratados.

SOBREDOSIS:

No se han descrito casos de sobredosis.

Es improbable la toxicidad sistémica después de una sobredosis aguda tras la aplicación cutánea de alitretinoína gel.

PRESENTACION:

Envases con xx g de gel.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco, protegido de la luz y fuera del alcance de los niños.

RF220012

Reg. ISP N° F-18782/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

BIBLIOGRAFIA

- “USP DI, Drug Information for the Health Care Professional”, 27th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, Alitretinoin topical, p.68 - 69, Revised: 12/02/1999.
- “Drug @ FDA, Center for Drug Evaluation and Research”, FDA Approved Drug Products, Label Information, Panretin (alitretinoin), Label approved on: 02/02/1999 for PANRETIN, NDA no. 020886.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/20886lbl.pdf
- European Medicines Agency (EMA), European Public Assessment Reports (EPARs), Anexo I Ficha técnica o resumen de las características del producto Panretin gel, 0,1% y Anexo III Etiquetado y Prospecto. Rev. 9, 17/05/2010.
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Panretin/emea-combined-h279es.pdf>
- “Drugs.com”, Drug Information Online, Professional Monographs, Panretin (alitretinoin), Revision Date: 11/2009.
<http://www.drugs.com/pro/panretin.html?printable=1>
- “Drugs.com”, Drug Information Online, Consumer Information, alitretinoin topical, Revision Date: 4/12/2009
<http://www.drugs.com/mtm/alitretinoin-topical.html?printable=1>