

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%

Nombre del principio activo: Tretinoína
 Número de versión: 2
 Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

STIEVA A CREMA

TRETINOÍNA

PRESENTACIÓN

Cada 100 g de STIEVA A 0,025% Crema, contiene: Tretinoína 0,025 g
 Cada 100 g de STIEVA A 0,05% Crema, contiene: Tretinoína 0,05 g
 Cada 100 g de STIEVA A 0,1% Crema, contiene: Tretinoína al 0,1 g

Excipientes

Butilhidroxitolueno, Butilhidroxianisol, Edetato disódico, Palmitato de isopropilo, Metilparabeno, Estearato de polioxil 40, Propilparabeno, Propilenglicol, Agua purificada, Ácido esteárico, Alcohol estearílico, Vaselina blanca.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

Acne vulgaris

Stieva A Crema está indicada para el tratamiento del acne vulgaris leve a moderado y es para uso externo solamente.

Piel fotoenvejecida/fotodañada

Stieva A Crema está indicada para el tratamiento de la piel fotodañada. Reduce las arrugas, mejora la textura de la piel y alisa la aspereza al tacto.

Dosificación y administración para el acné

- **Adultos y adolescentes**

Stieva A Crema se debe aplicar con moderación en el área afectada una o dos veces al día, preferentemente después de lavar y secar la piel.

Es necesario lavarse las manos después de la aplicación.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
16 MAY 2012	
N° Ref.:	MI 279779/11
N° Registro:	F-9139/11
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT279779/11

Reg. I.S.P. N° F-9139/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Pueden ser necesarias 6 a 8 semanas de tratamiento antes de que se observe un efecto terapéutico.

Se debe advertir a los pacientes que una aplicación excesiva no mejorará la eficacia, sino que puede aumentar el riesgo de irritación cutánea.

Si se presentara irritación (enrojecimiento, descamación o incomodidad), los pacientes deben reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir el tratamiento temporalmente. La frecuencia normal de aplicación se debe reanudar cuando la irritación ceda. Se debe discontinuar el tratamiento si la irritación persiste.

Se debe seleccionar la concentración de la formulación y ajustarla de acuerdo a la tolerabilidad del paciente.

- **Niños**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Tretinoína en niños ~~antes de la~~ **pubertad menores de 12 años**; por lo tanto, no se recomienda la Tretinoína para su uso en esta población.

- **Ancianos**

No hay recomendaciones específicas para el uso en ancianos.

Dosificación y administración en piel fotodañada

- **Adultos y adolescentes**

La Tretinoína se debe aplicar con moderación en el área afectada una vez al día, preferentemente después de lavar y secar la piel.

Es necesario lavarse las manos después de la aplicación.

Las arrugas finas pueden reducirse después de 3 meses de tratamiento, y las más profundas después de 6 meses. Hay una reducción generalizada en la gravedad del daño cutáneo después de 9 a 12 meses de tratamiento. Después de este tiempo, la frecuencia de aplicación se puede reducir a dos o tres veces por semana.

Se debe iniciar el tratamiento aplicando una cantidad del tamaño de una arveja en la frente y distribuyéndola uniformemente sobre toda la cara. Después de que se haya comprobado la tolerancia a la Tretinoína, se puede duplicar la dosis, aplicando una cantidad del tamaño de una arveja en cada sien.

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Si se presentan irritación y molestias excesivas, se debe disminuir la frecuencia de aplicación a noche por medio o cada 2 noches.

La selección de la concentración de la formulación debe ajustarse de acuerdo a la tolerabilidad del paciente.

- **Niños**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Tretinoína en niños; por lo tanto, no se recomienda la Tretinoína para su uso en esta población.

- **Ancianos**

Los estudios han incluido a pacientes de hasta 70 años. *Consulte Adultos y adolescentes para ver lo referente a piel fotodañada.*

Acné y piel fotodañada

- **Disfunción renal**

No se requiere ajuste de la dosificación.

No se espera que la disfunción renal ocasione una exposición sistémica de significancia clínica. Esto se debe a que la absorción percutánea de Tretinoína después de una aplicación tópica es insignificante (*consulte Farmacocinética*).

- **Disfunción hepática**

No se requiere ajuste de la dosificación.

No se espera que la disfunción hepática ocasione una exposición sistémica de significancia clínica. Esto se debe a que la absorción percutánea de Tretinoína después de una aplicación tópica es insignificante (*consulte Farmacocinética*).

Contraindicaciones

No se han identificado contraindicaciones.

Advertencias y precauciones

La Tretinoína se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de intolerancia tópica, fotoalergia o hipersensibilidad.

Ref.: MT279779/11

Reg. I.S.P. N° F-9139/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Usar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de piel.

Se debe evitar el contacto con la boca, los ojos, las membranas mucosas y la piel excoriada o eczematosas.

Se debe tener cuidado de no permitir que el medicamento se acumule en áreas de pliegues cutáneos o en los pliegues nasolabiales.

Debido a la naturaleza irritante de la Tretinoína, se debe tener cuidado al aplicarla en áreas sensibles de la piel, como el cuello, o en pacientes con rosácea o dermatitis perioral concomitante.

La terapia concomitante tópica del acné se debe usar con precaución, porque puede ocurrir un efecto irritante acumulativo. Si se produjera una irritación o dermatitis, reduzca la frecuencia de aplicación o interrumpa el tratamiento temporalmente e indique a su paciente que lo reanude cuando la irritación haya cedido. Se debe discontinuar el tratamiento si la irritación persiste.

Sensibilidad a la luz solar

Puesto que la Tretinoína puede causar una sensibilidad aumentada a la luz solar, no se deben usar lámparas solares, y se debe evitar o minimizar la exposición deliberada o prolongada a la luz solar. Cuando no se pueda evitar la exposición a la luz solar intensa, se debe aconsejar a los pacientes que usen un producto con filtro solar y ropa protectora.

Interacciones

Se debe evitar la aplicación concomitante de agentes oxidantes, como Peróxido de Benzofl, porque pueden reducir la eficacia de la Tretinoína tópica. Si se requiere una terapia combinada, los productos deben aplicarse a diferentes horas del día (p. ej., uno en la mañana y el otro en la noche).

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos acerca del efecto de la Tretinoína tópica sobre la fertilidad en seres humanos, pero la Isotretinoína, un isómero de la Tretinoína, no afecta el número, la motilidad ni la morfología de los espermatozoides en dosis terapéuticas por vía oral (consulte *Información no clínica*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%**

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Embarazo

Los estudios realizados sobre un total de casi 1600 mujeres expuestas a Tretinoína tópica durante el embarazo temprano no proporcionaron pruebas de la existencia de un mayor riesgo de anomalías congénitas, incluyendo embriopatía por ácido retinoico o defectos estructurales importantes.

Se ha informado un número pequeño de anomalías congénitas asociadas temporalmente con el uso clínico de Tretinoína tópica. Si bien a partir de estos casos no se ha establecido un patrón de teratogenicidad definido ni una asociación causal, los informes incluyen una categoría de defecto congénito infrecuente, denominada holoprosencefalia (defectos asociados con el desarrollo incompleto de la línea media del prosencéfalo). No hay certeza sobre la importancia de estos informes en términos de riesgo para el feto, ya que estos efectos no han sido reproducidos.

Los retinoides administrados por vía oral han sido asociados con anomalías congénitas. Cuando se la usa de acuerdo con la información de prescripción, la absorción sistémica de la Tretinoína administrada por vía tópica es despreciable. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo, ya que otros factores pueden contribuir a una mayor exposición sistémica, como:

- la cantidad usada
- la integridad de la barrera cutánea
- el uso concurrente con otros productos
- la ingesta en la dieta o ingestión de suplementos que contienen vitamina A.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de Tretinoína tópica durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de procrear que no estén usando correctamente un método efectivo de anticoncepción.

No se necesitan precauciones anticonceptivas específicas para hombres que estén usando Tretinoína tópica.

Lactancia

La información sobre la excreción de Tretinoína aplicada por vía tópica en la leche humana es insuficiente.

No se puede excluir el riesgo para el recién nacido o lactante.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT279779/11

Reg. I.S.P. N° F-9139/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/evita el tratamiento con Tretinoína, tomando en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Capacidad de realizar tareas que requieran destrezas de razonamiento, motoras o cognitivas

Puesto que la absorción percutánea de Tretinoína de preparados tópicos es insignificante, no se esperan efectos perjudiciales sobre dichas actividades en virtud del perfil de reacciones adversas de la Tretinoína tópica.

Reacciones adversas

Se usa la siguiente norma para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa, basada en los lineamientos de CIOMS:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Infrecuentes:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy infrecuentes:	$< 1/10.000$
Desconocida*:	(No se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Datos de ensayos clínicos

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy frecuentes: eritema en el sitio de aplicación, exfoliación cutánea, dolor en la piel, prurito en el sitio de aplicación, sensibilidad cutánea, sensación de ardor en la piel, escozor en el sitio de aplicación, piel seca.

Los eventos adversos anteriores, observados con mayor frecuencia en la crema de 0,1%, la concentración más alta, generalmente son moderados y normalmente ceden al continuar el tratamiento.

Datos posteriores a la comercialización

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Infrecuentes: hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, reacción de fotosensibilidad, erupción en el sitio de aplicación, edema/inflamación en el sitio de aplicación, reacción alérgica, atrofia de la piel.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%**

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Sobredosis**Síntomas y signos**

La ingestión por vía oral de un tubo de 30 g de Tretinoína tópica ocasionaría una exposición menor que la lograda con la dosis recomendada de Tretinoína oral. En consecuencia, la aparición teórica de síntomas de sobredosis (p. ej., hipervitaminosis A) es sumamente improbable.

Tratamiento

El manejo posterior debe ser según indicaciones clínicas o según recomendaciones del centro nacional de toxicología, donde se encuentre disponible.

Farmacología clínica**Farmacodinámica****Código ATC**

Grupo farmacoterapéutico: retinoides de uso tópico para el acné, Tretinoína.

Código ATC: D10AD01

Mecanismo de acción en el acné

La Tretinoína es un metabolito conocido de la vitamina A, la cual regula el crecimiento y la diferenciación epiteliales. Se cree que la Tretinoína aplicada tópicamente en casos de acné actúa de la manera siguiente:

- estimula la mitosis en la epidermis
- reduce la cohesión intercelular en el estrato córneo
- combate la hiperqueratosis característica del *acne vulgaris*
- ayuda a la descamación, lo que previene la formación de lesiones
- interviene en el aumento de la producción de células sebáceas epidérmicas menos cohesivas, lo que parece promover la expulsión inicial de los comedones y su posterior prevención.

La Tretinoína tiene acción antiinflamatoria tópica, la cual es mediada por la inhibición de la migración de leucocitos polimorfonucleares inducida por leucotrienos B4. La Tretinoína tópica muestra una inhibición débil. El efecto más débil en comparación con la Isotretinoína puede explicar el mayor efecto de rebote que se observa con la Tretinoína tópica cuando se compara con la Isotretinoína tópica.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT279779/11

Reg. I.S.P. N° F-9139/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%**

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Mecanismo de acción en la piel fotodañada

Se ha informado que la Tretinoína tópica corrige muchas de las anomalías estructurales de la piel fotodañada. Al producir cambios epidérmicos y dérmicos a nivel de la epidermis, la Tretinoína:

- aumentó el grosor de la capa (acantosis) y el estrato granuloso medio
- disminuyó la fortaleza de los tonofilamentos y los desmosomas
- aumentó la secreción de una sustancia parecida a los glucosaminoglicanos hacia el espacio intracelular
- redujo la cohesión de las células epidérmicas
- aumentó la pérdida de agua y la permeabilidad transepidérmicas
- redujo la actividad de los melanocitos.

A nivel dérmico, se informó la vasodilatación y la angiogénesis de la vasculatura superficial y un aumento del colágeno dérmico papilar.

Efectos farmacodinámicos

La acción farmacológica de la Tretinoína todavía no se ha determinado completamente. Tiene las siguientes acciones cuando se suministra por vía sistémica:

- suprime la actividad de las glándulas sebáceas
- reduce la producción de sebo
- previene o reduce la comedogénesis
- suprime el *Propionibacterium acnes*
- reduce la inflamación.

Farmacocinética

Absorción

Se estudió la absorción percutánea del Ácido Retinoico al 0,1% p/p marcado con C¹⁴ en seis voluntarios masculinos adultos. Entre 0,3% y 2,18% del Ácido Retinoico se absorbió después de una única aplicación. No se han informado efectos tóxicos después de la administración tópica de diferentes formulaciones de Tretinoína.

En pacientes que habían sido tratados previamente con Tretinoína no marcada, se observaron leves aumentos en la radiactividad de la sangre 8 horas después de la aplicación del material marcado radiactivamente. En pacientes que no habían sido tratados previamente, no se observaron aumentos significativos en la radiactividad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%**

Nombre del principio activo: Tretinoína
Número de versión: 2
Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Distribución

La Tretinoína se detectó en cantidades mínimas en el estrato córneo y en las glándulas sebáceas de piel normal dos y cuatro horas después de la aplicación de Tretinoína marcada radiactivamente. Se encontraron niveles apreciablemente más altos en los folículos pilosos y en las glándulas apocrinas. Veinticuatro horas después de la aplicación, no se detectó radiactividad más allá del estrato de Malpigi.

Metabolismo

Aparentemente, la Tretinoína forma productos de oxidación inactivos que se excretan en la orina y glucurónidos que se excretan en las heces.

Los datos disponibles para seres humanos son limitados.

Eliminación

Los estudios de recuperación de orina en sujetos que no habían sido tratados previamente con Tretinoína mostraron una excreción urinaria de 1,24% a 2,60% (media: 1,82%) de la dosis aplicada. La excreción urinaria media de los sujetos que habían recibido tratamiento previo fue de 4,45%. Entre 0,3% y 2,89% (media: 1,58%) del material fue recuperado en las heces de sujetos tratados previamente. La extracción de radiactividad de las curas oclusivas de la piel representó el 73% a 96% (media: 85,9%) de la dosis aplicada.

Poblaciones especiales de pacientes**• Niños**

No pertinente para este producto

• Ancianos

No hay información adicional

• Disfunción renal

Consulte Dosificación y administración.

• Disfunción hepática

Consulte Dosificación y administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT279779/11

Reg. I.S.P. N° F-9139/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%**

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Carcinogénesis/Mutagénesis

No se han efectuado pruebas de carcinogenicidad con Tretinoína en ninguna especie.

Los estudios en ratones lampiños sugieren que la exposición dérmica concurrente a la Isotretinoína a niveles de dosis de 100 mg/kg/día puede aumentar el potencial tumorigénico de la radiación UV. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los seres humanos.

La Tretinoína fue negativa en el ensayo de AMES a 2.000 µg/placa, con y sin activación metabólica S9.

Toxicología reproductiva

Fertilidad

En un estudio dérmico acerca del efecto de la Tretinoína sobre la fertilidad y reproducción en general en ratas, se encontraron disminuciones leves, pero no estadísticamente significativas, en el recuento y la motilidad de los espermatozoides a 0,5 mg/kg/día y aumentos leves en el número y porcentaje de embriones no viables en las hembras tratadas con 0,25 mg/kg/día.

Embarazo

La aplicación tópica de dosis altas de Tretinoína induce toxicidad materna, lo que limita la dosis máxima a un nivel potencialmente inferior al asociado con alteraciones embrionarias y fetales por otras vías de administración.

En un estudio, dosis tópicas de una solución de etanol al 0,1%, administradas a ratas Wistar a lo largo de los días 6 a 16 de gestación (gestational days, GD) no fueron toleradas a 10 mg/kg/día causando toxicidad materna local y sistémica grave. Las crías de ratas hembras que recibieron 5 mg/kg pesaron significativamente menos que las crías de las ratas control. La toxicidad materna (menor aumento de peso y consumo de alimento) fue evidente también con dosis de 2,5 mg/kg/día o más. Con esta dosis se observó un aumento significativo en la incidencia de costillas supernumerarias, un resultado que se consideró inespecífico o mediado por la madre.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

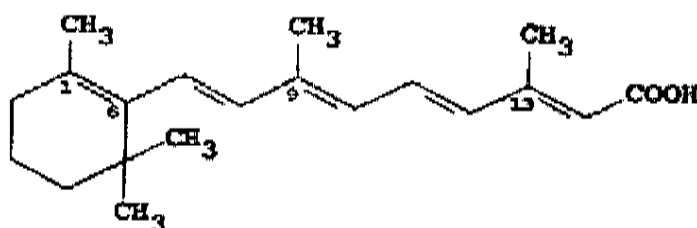
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%

Nombre del principio activo: Tretinoína
Número de versión: 2
Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

La administración tópica de Tretinoína en una dosis de 10,5 mg/kg/día durante 3 días sobre la piel intacta de cobayos en los GDs 7, 8 y 9 dio como resultado eritema y/o hiperplasia epidérmica en el sitio de aplicación, pero no causó una respuesta teratogénica significativa.

La administración tópica de 5 g de unguento de Tretinoína al 0.05% (correspondiente a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg) sobre los lomos rasurados de ratas preñadas en el GD 12 dio como resultado algunos patrones de anomalías específicos de los retinoides (húmero corto 9%, radio torcido 6%, costillas onduladas 80%). Esta dosis fue aproximadamente 100 veces la esperada en humanos.

Los estudios de reproducción realizados en conejas con gel de Isotretinoína (un isómero de la Tretinoína) aplicado en forma tópica hasta 60 veces la dosis humana no revelaron daño al feto.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**Estructura química**

Nombres químicos: ácido 3, 7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-il)-2,4,6,8-no-tetraenoico; ácido *trans*retinoico total; Tretinoína

Vida útil

3 años

Almacenamiento

Almacenar a menos de 30 °C

Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con tapa de polipropileno

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT279779/11

Reg. I.S.P. N° F-9139/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

STIEVA - A CREMA TÓPICA 0,05%

Nombre del principio activo: Tretinoína

Número de versión: 2

Fecha de la versión: 5 de abril de 2011

Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**