



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0377**

BUENOS AIRES, **19** ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017683-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de ISOTRETINOÍNA 10 mg, forma farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS, para la especialidad medicinal denominada: FLEXRESAN, inscripta bajo el Certificado Nº 56.323.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ESPAÑA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

5,

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 0377

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 188 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de ISOTRETINOÍNA 10 mg, en su forma farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS

5,

Q



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0377**

para la especialidad medicinal denominada: FLEXRESAN; inscripta bajo el Certificado Nº 56.323.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 140 a 143, 162 a 165, 184 a 187 y prospectos de fojas 122 a 139, 144 a 161, 166 a 183 a desglosar de fojas 140 a 143 y de fojas 122 a 139.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.323 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-017683-11-0

DISPOSICION Nº:

0377

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**0377**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.323 la nueva concentración, solicitadas por la firma LABORATORIO LKM S.A.; para la especialidad medicinal denominada FLEXRESAN, otorgada según Disposición N° 4290/11, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-022660-10-9.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: FLEXRESAN 10

Genérico/s: ISOTRETINOÍNA.-

Forma Farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS.-

Clasificación ATC: D10AD04.-

Indicaciones: Está indicado para tratar las formas graves de acné (por ejemplo el acné nodular o conglobata o el acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.-

Vías de Administración: oral.-

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: ISOTRETINOÍNA 10 mg.-

Excipientes: Cera amarilla 2,5 mg, Aceite de soja hidrogenado 20,0 mg,

Aceite vegetal hidrogenado 25,0 mg, Aceite de soja 107,0 mg, **cubierta:**

Gelatina 83,96 mg, Glicerol 34,16 mg, Dióxido de titanio (E 171) 1,82 mg,

Óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,63 mg, Óxido de hierro amarillo (E 172)

0,23 mg, Agua purificada csp.-

Envases/s Primario/s: BLISTER COLOR BLANCO OPACO DE PVC/PE/PVDC-
ALUMINIO.-

Origen del producto: sintético.-

Presentación: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas.-

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas-

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: Temperatura inferior a 25° C protegido de la luz
y de la humedad.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA-

País de Origen de Elaboración: GRECIA.-

Domicilio lugar de elaboración: GA FARMACEUTICALS GAPS 46,
AGISILAOU ST, AGIOS DIMITROS (ATTICA) GRECIA.-

País de Procedencia (desde donde se importa): ESPAÑA.-

País de Anexo I (donde se consume): ESPAÑA.-

51

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Proyecto de Rótulos de fojas fojas 140 a 143, 162 a 165, 184 a 187 y prospectos de fojas 122 a 139, 144 a 161 a desglosar de fojas 140 a 143 y de fojas 122 a 139; que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 56.323.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIO LKM S.A. titular del Certificado de Autorización N° 40.698, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....

19 ENE 2012

Expediente N° 1-0047-0000-017683-11-0

DISPOSICION N°

m.b.

0377

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ESTUCHE

FLEXRESAN® 10

ISOTRETINOINA 10,0 mg

Cápsulas blandas

Vía oral

Industria griega

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

ISOTRETINOINA	10,0 mg
Cera amarilla	2,5 mg
Aceite de soja hidrogenado	20,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado	25,0 mg
Aceite de soja	107,0 mg

Componentes de la cápsula: gelatina 83,96 mg, glicerol 34,16 mg, dióxido de titanio (E 171) 1,82 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,63 mg, óxido de hierro amarillo (E 172) 0,23 mg, agua purificada cs

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

PRESENTACION

*30 cápsulas

CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 25°C, protegido de la luz y de la humedad. No utilizar **FLEXRESAN® 10** después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. (La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.)

Precaución

No deberá consumir FLEXRESAN® 10 si está embarazada

Deberá cumplir con las condiciones del programa de prevención de embarazo durante el tratamiento y hasta 45 días después de su finalización.

“Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin nueva receta”

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELZA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.697.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

sg



“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.”

“No se lo recomiende a otras personas.”

“Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia”.

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud ”

Certificado N°:

<p>Procedencia: España</p> <p>FLEXRESAN® 10 es un producto de Laboratorios Centrum S.A.</p> <p>C/ Sagitario, 14- 03006 ALICANTE (España)</p> <p>Elaborado por Elaborado por GA FARMACEUTICALS GAPS</p> <p>46, Agisilaou St, Agios Dimitiros (Attica), Grecia</p> <p>Importado en Argentina para su distribución por:</p> <p>Laboratorio LKM S.A.</p> <p>Artilleros 2436/8 C1428 AUN C.A.B.A</p> <p>Dirección Técnica: Dr Mario Malaspina Farmacéutico MN 12516</p>


Lote:

Vencimiento:



Fecha de la última revisión: noviembre 2011

* Mismo texto utilizado para envases de 60 cápsulas blandas.


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI N°: 18.097.492


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO - DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230

sg

0577



PROYECTO DE ROTULO

FLEXRESAN® 10

ISOTRETINOINA 10 mg

Cápsulas blandas

Vía oral

Industria griega

Venta bajo receta archivada

FORMULACUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

ISOTRETINOINA	10,0 mg
Cera amarilla	2,5 mg
Aceite de soja hidrogenado	20,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado	25,0 mg
Aceite de soja	107,0 mg

Componentes de la cápsula: gelatina 83,96 mg, glicerol 34,16 mg, dióxido de titanio (E 171) 1,82 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,63 mg, óxido de hierro amarillo (E 172) 0,23 mg, agua purificada cs

PRESENTACION

*Envases conteniendo 30 cápsulas blandas.

CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 25°C, protegido de la luz y de la humedad. No utilizar **FLEXRESAN® 10** después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. (La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.)

Precaución

No deberá consumir FLEXRESAN® 10 si está embarazada

Deberá cumplir con las condiciones del programa de prevención de embarazo durante el tratamiento y hasta 45 días después de su finalización.

“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta”

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas.”

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

M

sg



“Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia”.

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N°:

Procedencia: España
FLEXRESAN® 10 es un producto de Laboratorios Centrum S.A.
C/ Sagitario, 14- 03006 ALICANTE (España)
Elaborado por Elaborado por GA FARMACEUTICALS GAPS
46, Agisilaou St, Agios Dimitiros (Attica), Grecia
Importado en Argentina para su distribución por:
Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2436/8 C1428 AUN C.A.B.A
Dirección Técnica: Dr Mario Malaspina Farmacéutico MN 12516

Lote:

Vencimiento:

[REDACTED]

Fecha de la última revisión: noviembre 2011

* Mismo texto utilizado para envases de 60 cápsulas blandas.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

sg

PROYECTO DE PROSPECTO

FLEXRESAN® 10

ISOTRETINOINA 10,0 mg

Cápsulas blandas

Vía oral

Industria griega

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

ISOTRETINOINA	10,0 mg
Cera amarilla	2,5 mg
Aceite de soja hidrogenado	20,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado	25,0 mg
Aceite de soja	107,0 mg

Componentes de la cápsula: gelatina 83.96 mg, glicerol 34.16 mg, dióxido de titanio (E 171) 1,82 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,63 mg, óxido de hierro amarillo (E 172) 0,23 mg, agua purificada cs

Precaución

No deberá consumir FLEXRESAN® 10 si está embarazada

Deberá cumplir con las condiciones del programa de prevención de embarazo durante el tratamiento y hasta 45 días después de su finalización.

CODIGO ATC

D10AD04

ACCION TERAPEUTICA

Retinoide para el tratamiento sistémico del acné

INDICACIONES Y USOS

FLEXRESAN® 10 está indicado para tratar las formas graves de acné (por ejemplo el acné nodular o conglobata o el acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.

DESCRIPCION

La Isotretinoína (Acido 13-cis-retinoico) es un retinoide sintético derivado del retinol (Vitamina A). Esta droga constituye el tratamiento de elección para el acné grave pápulo-pustuloso y nódulo-quístico/conglobata. La mejora observada en el

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

sg

acné severo está asociada con la suspensión de la actividad de la glándula sebácea y la reducción del tamaño de la misma. Si se consideran sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, la Isotretinoína también podría ser útil en otros trastornos dermatológicos diferentes del acné vulgar.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Los retinoides ejercen sus efectos sobre células blanco mediante la unión a receptores nucleares de retinoides, que incluyen 2 tipos: los receptores de Acido Retinoico (RAR) y los receptores de retinoides X (RXR). Luego de la unión del ligando, se forman dímeros RXR-RAR capaces de regular la expresión de genes involucrados en el crecimiento y la diferenciación. Los RAR son factores de transcripción regulados por ligandos que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares, que comprende 49 miembros en el genoma humano.

Los receptores de retinoides pueden considerarse blancos terapéuticos en muchas enfermedades, como la hiperproliferación cutánea y el cáncer. La Isotretinoína es la droga más efectiva para reducir el tamaño de las glándulas sebáceas, que se logra *in vivo* mediante la reducción de la proliferación de sebocitos basales y la supresión de la producción sebácea, pero tiene poca afinidad por RAR. La Isotretinoína sistémica también se utilizó para enfermedades caracterizadas por proliferación epidérmica.

Este fármaco presenta propiedades inmunomoduladoras que pueden ocasionar sinergia con las de la Interleuquina 2. La combinación de Isotretinoína con interleuquina 2 o Interferón alfa para el tratamiento de neoplasias sólidas y sarcoma de Kaposi se asoció con mejoría significativa en el número total de linfocitos, relación T4/T8, células *natural killer* y cantidad de paraproteínas. En principio, la Isotretinoína también aumenta los niveles de inmunoglobulinas así como de células T y B en pacientes con acné. Además, *in vivo* estimula la diferenciación de linfocitos B, la producción de anticuerpos y los niveles séricos de IL-6 en pacientes con inmunodeficiencia común variable.

Los retinoides sistémicos resultan efectivos para varias dermatosis inflamatorias. Los trastornos en que los leucocitos polimorfonucleares se involucran (en la psoriasis, por ejemplo), en particular, responden bien a los retinoides. En un estudio, el tratamiento tópico con Isotretinoína inhibió, de forma significativa, la migración de polimorfonucleares inducida por leucotrieno B4 en pacientes con psoriasis. Los retinoides, en particular Tretinoína (Acido Retinoico) e Isotretinoína, inhiben la respuesta de quimioluminiscencia en neutrófilos. La Isotretinoína posee un uso potencial en la reducción de la generación de leucotrieno C4 por

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Handwritten initials or marks on the left margin.

eosinófilos. Por lo tanto, los cambios en la activación y función de los neutrófilos median los efectos antiinflamatorios de los retinoides. La Isotretinoína también inhibe la proliferación de células endoteliales microvasculares de la dermis.

La proteína celular ligadora de ácido retinoico tipo II (CRABP II [*cellular retinoic acid-binding protein type II*]) se halla en el núcleo y se une a RAR y RXR. La CRABP II sería la molécula que transporta al ácido retinoico desde su sitio de síntesis en el citoplasma hasta el núcleo. La acción del Acido Retinoico en la prevención del cáncer dependería de su habilidad para alterar la transcripción génica. Se ha demostrado que se requiere de un heterodímero RAR-RXR para estimular la transcripción de genes blanco *in vivo*.

Además, los retinoides inducen la detención del crecimiento y la apoptosis en ciertos tipos celulares, aunque el mecanismo por el cual pueden provocar la diferenciación celular aún se desconoce. En principio, y como agentes que inducen diferenciación, tienen un efecto inhibitorio directo sobre la angiogénesis inducida por tumores. Los retinoides inhiben en forma directa la migración de células endoteliales y la angiogénesis *in vivo*. Además, reducen la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) en queratinocitos humanos normales. El VEGF es una glicoproteína básica ligadora de Heparina que actúa como un mitógeno potente para las células endoteliales y posee un papel central en la angiogénesis. La Isotretinoína y todos los transretinoles suprimen la secreción de VEGF por queratinocitos en cultivos primarios pero no en líneas celulares derivadas de queratinocitos. La combinación de retinoides con interferón alfa y colecalciferol (Vitamina D₃) tiene un efecto antitumoral sinérgico debido a la inducción de la inhibición de la proliferación endotelial y de células tumorales, y del crecimiento tumoral *in vivo*, junto con la reducción de la angiogénesis. En contraste con el efecto antiangiogénico de los retinoides, la Isotretinoína en dosis elevadas (> 2 mg/kg por tratamiento) incrementaría el crecimiento de carcinoma de células escamosas en hámsters y aumentaría el crecimiento vascular. Este puede ser un efecto relacionado con la dosis de Isotretinoína

Farmacodinamia

La Isotretinoína es un estereoisómero del ácido todo-transretinoico (Tretinoína). Es muy eficaz en la terapéutica del acné porque actúa sobre todos los factores etiológicos de la enfermedad: producción de sebo, comedogénesis, colonización del conducto con *P.acnes*. El mecanismo exacto de acción de la Isotretinoína no ha sido aún esclarecido en detalle, pero se ha establecido que la mejoría

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELBA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

observada en el cuadro clínico del acné severo está asociada con la suspensión relacionada con la dosis de la actividad de la glándulas sebáceas. Por otra parte, se ha establecido el efecto antiinflamatorio dérmico de la Isotretinoína

Farmacocinética

Absorción- A causa de su alta lipofilidad, la absorción oral de Isotretinoína aumenta cuando es administrada con una comida rica en grasas. En un estudio cruzado realizado sobre 74 individuos adultos sanos, que recibieron una dosis de 80,0 mg de Isotretinoína, administrada 2 veces al día (2 cápsulas de 40,0 mg) en condiciones de ayuno y con comidas. Tanto la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la concentración total (AUC) a la Isotretinoína fue más que el doble, luego de una comida estandarizada con alto contenido en grasa, comparado con la administración en condiciones de ayuno (ver tabla a continuación.). La vida media de eliminación no sufrió alteraciones, por lo tanto, la administración concomitante de Isotretinoína y alimento provoca el aumento de la biodisponibilidad de la droga sin modificar la vida media de eliminación. El aumento del tiempo máximo (T_{max}), se encuentra relacionado con el aumento de la absorción. Por lo tanto, las cápsulas de Isotretinoína deben consumirse con las comidas. Los estudios clínicos han demostrado que no se registran diferencias en la farmacocinética de la Isotretinoína entre aquellos pacientes que poseen acné nodular e individuos sanos con piel normal.

Parámetros farmacocinéticos promedio de isotretinoína (%CV), N=74

2 Cápsulas de Isotretinoína de 40 mg	AUC _{0-∞} (ngxhr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (Hr)	T _{1/2} (Hr)
Con comidas*	10,0024 (22%)	862 (22%)	5,3 (77%)	21 (39%)
En ayuno	3,703 (46%)	301 (63%)	3,2 (56%)	21 (30%)

*comida estandarizada con alto contenido de grasas.

Distribución- La Isotretinoína se una a las proteínas plasmáticas en más de un 99,9% principalmente, la albúmina.

Metabolismo- Luego de la administración oral de Isotretinoína, se identificaron al menos, tres metabolitos en el plasma humano: 4-oxo-isotretinoína, ácido retinoico (tretinoína) y 4 ácido oxo-retinoico (4-oxo-tretinoína). Los ácidos retinoicos, ácido

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA ROTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

sg

13-cis-retinoico son isómeros geométricos y muestran una interconversión reversible. La administración de un isómero dará lugar al otro. La isotretinoína también se oxida irreversiblemente al 4-oxo-isotretinoína, lo cual forma su isómero geométrico 4-oxo-tretinoína.

Luego de la administración de una dosis oral única de 80,0 mg a 74 individuos adultos sanos, la administración concomitante de comida e Isotretinoína aumentó el grado de formación de todos los metabolitos en el plasma, al compararse con pacientes adultos en condiciones de ayuno.

Se desconoce la importancia clínica de estos metabolitos. Aunque después de la administración oral múltiple de Isotretinoína en pacientes adultos con acné quístico, la exposición de pacientes a 4-oxo-isotretinoína en condiciones estables de ayuno y comidas fue de, aproximadamente 3,4 veces más elevada que la de Isotretinoína.

Estudios *in vitro* indican que la Isotretinoína se metaboliza principalmente por las isoformas 2C8, 2C9, 3A4 y 2B6. La Isotretinoína y sus metabolitos se metabolizan aún más por conjugación, para ser luego excretados por la orina y las heces.

Eliminación- Luego de una administración oral de una dosis de 80,0 mg de Isotretinoína-C¹⁴ como suspensión líquida, la actividad de Isotretinoína-C¹⁴ se redujo con una vida media de 90 horas. Los metabolitos conjugados y la Isotretinoína se excretan por las heces y la orina en cantidades relativamente iguales (65% a 83%).

Luego de la administración de una dosis oral única de Isotretinoína 80,0 mg a 74 individuos adultos sanos en condiciones de alimentación, la vida media de eliminación promedio de Isotretinoína y de 4-oxo-isotretinoína fueron de $21,0 \pm 8,2$ horas y $24,0 \pm 5,3$ horas respectivamente. Luego de dosis múltiples y únicas, los niveles de acumulación observados de Isotretinoína tuvieron un rango de 0,9 a 5,43 en pacientes que sufren de acné quístico.

Poblaciones especiales: pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de la Isotretinoína en dosis únicas y múltiples sobre 38 pacientes pediátricos, entre 12 y 15 años, y en 19 pacientes adultos, que recibieron Isotretinoína para el tratamiento de acné nodular grave. Sobre ambos grupos, el metabolito 4-oxo-isotretinoína fue el de mayor proporción, aunque también se observaron la tretinoína y 4-oxo-tretinoína. Los parámetros farmacocinéticos de Isotretinoína luego de la administración de dosis únicas y

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

1377



múltiples en pacientes pediátricos de 12 a 15 años de edad se detallan en la tabla a continuación.

Parámetros farmacocinéticos luego de administrar dosis únicas y múltiples de Isotretinoína sobre 38 pacientes pediátricos*

Parámetro	Isotretinoína (Dosis única)	Isotretinoína (Estado estacionario)
C _{max} (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
AUC ₍₀₋₁₂₎ (ngxhr/mL)	3033,37 (1394,17)	5082,00 (2184,23)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ngxhr/mL)	6003,81 (2885,67)	-
T _{max} (hr)	6,00 (1,00-24,60)	4,00 (0-12,00)
C _{ss min} (ng/mL)	-	352,32 (184,44)
T _{1/2} (hr)	-	15,69 (5,12)
CL/F (L/hr)	-	17,96 (6,27)

*Los datos en esta tabla de dosis única y múltiple se obtuvieron con una comida no estandarizada.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

La respuesta terapéutica de FLEXRESAN® 10 y sus efectos adversos están relacionados con la dosis y varían de un paciente a otro. Es necesario realizar un ajuste posológico individual durante la terapia.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con FLEXRESAN® 10. No suspenda el tratamiento antes.

Las cápsulas se toman con los alimentos, una o dos veces al día. Debe tragar las cápsulas enteras sin masticarlas ni chuparlas.

Adultos, incluidos adolescentes y ancianos

Habitualmente, se empieza con una dosis de 0,5 mg por kilogramo de peso corporal y día (0,5 mg/kg/día). El médico puede ajustar esta dosis al cabo de unas semanas en función de su respuesta al tratamiento. La dosis varía entre 0,5 y 1,0 mg/kg/día en la mayoría de los casos. Aquellos pacientes con enfermedad muy severa o con acné troncal requieren dosis diarias más elevadas hasta 2,0 mg/kg.

Una dosis acumulativa de 120,0 mg/kg por tratamiento ha sido documentada para incrementar los porcentajes de remisión y prevenir las recidivas. Por consiguiente, la duración en la terapia de cada paciente varía en función de la dosis diaria.

Handwritten initials 'M'

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

0377



Sobre aquellos pacientes que manifiestan intolerancia severa a la dosis estándar, debe continuarse la terapia con una dosis mas baja con la consecuente prolongación de su duración.

Pacientes con insuficiencia renal grave

El tratamiento se debe comenzar con una dosis más baja de **FLEXRESAN® 10** por ejemplo, 10 mg/día, y aumentarla más adelante.

Niños

FLEXRESAN® 10 no está indicado para tratar el acné que aparece antes de la pubertad ni el de los niños menores de 12 años.

El ciclo habitual de tratamiento dura de 16 a 24 semanas. El acné puede continuar mejorando hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento. La mayoría de los pacientes sólo precisa un ciclo de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

FLEXRESAN® 10 está contraindicado en embarazo, insuficiencia hepática y renal, hipervitaminosis A, pacientes con niveles excesivamente elevados de lípidos en sangre, antecedentes de hipersensibilidad a la Isotretinoína y a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Este medicamento por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

Medicamento sujeto a farmacovigilancia intensiva

Ante la aparición de eventos no deseados descriptos o no en el prospecto, solicitamos lo comunique al:

Laboratorio LKM S.A. Artilleros 2436/38, Capital Federal (C.P. 1428);

Tel: (011) 48966100

Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T. Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (C.P. 1084)

Fax: (011) 4342-8684; Tel: (011) 4340-0800, interno 1164 o (011) 4340-0866

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar www.anmat.gov.ar

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

sg

PRECAUCIONES

- Debe evitarse la dermoabrasión y la depilación con cera durante el tratamiento y por lo menos seis meses después del mismo, pues pueden provocar cicatrización o irritación de la piel.
- Debe hacerse lo posible para reducir la actividad física intensiva durante la terapia con Isotretinoína.
- Se deben tomar medidas para protegerse de la luz del sol como utilizar un producto de protección solar con un factor de protección alto (por lo menos SPF 15). Evite la exposición a la luz ultravioleta.
- Deberá controlarse con frecuencia los niveles de triglicéridos, ya que la elevación por encima de 800 mg/dL de triglicéridos séricos puede causar pancreatitis aguda, conocida por ser potencialmente fatal.
- Es recomendable controlar la función hepática y los lípidos séricos antes de iniciar el tratamiento y 45 días después, luego cada tres meses y al finalizar el tratamiento.
- En pacientes de alto riesgo, que presenten diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo lipídico, sometidos a tratamiento con **FLEXRESAN® 10**, deberán efectuarse controles más frecuentes de los parámetros de laboratorio.
- Debido a la posibilidad de que se presenten cambios óseos, deberá evaluarse en cada paciente la relación riesgo-beneficio.
- Monitorear cualquier trastorno visual.

Teratogenicidad

La Isotretinoína es un medicamento teratogéno por lo que existe un alto riesgo de causar malformaciones al feto en el caso en que la paciente quede embarazada mientras se encuentra bajo el tratamiento. No se han registrado efectos teratogénos a raíz de las concentraciones del medicamento en el semen de los pacientes.

En general, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensualmente en el caso de las mujeres en riesgo de quedar embarazadas.

De igual manera, los pacientes tratados con Isotretinoína no deben donar sangre debido al riesgo que existe de que se haga una transfusión a una mujer embarazada.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Embarazo

El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína. Debe asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento y debe evitar el embarazo durante todo el tratamiento y durante los 45 días siguientes a la finalización del mismo. El uso de isotretinoína puede causar malformaciones congénitas graves en el feto y puede verse aumentado el riesgo de aborto. Tampoco debe tomar FLEXRESAN® 10 durante la lactancia materna porque isotretinoína puede pasar a la leche y dañar al recién nacido.

Las mujeres en edad fértil sólo pueden tomar FLEXRESAN® 10 en estas condiciones:

- Existe acné grave (como el acné nodular o conglobata o un acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente al tratamiento con antibióticos por vía general y vía tópica.
- El médico le ha explicado el riesgo de teratogenia derivado de isotretinoína; usted ha entendido por qué no puede quedarse embarazada y sabe cómo evitar el embarazo.
- El médico le ha explicado las medidas anticonceptivas eficaces (para el control de la natalidad). El médico le habrá informado sobre la manera de prevenir el embarazo e incluso le habrá entregado un folleto explicativo sobre los distintos métodos.
- Usted acepta utilizar al menos uno y, preferentemente, dos métodos anticonceptivos eficaces desde un mes antes del tratamiento hasta un mes después de finalizar el tratamiento con FLEXRESAN® 10. Antes de iniciar el tratamiento, el médico solicitará una prueba de embarazo, que habrá de resultar negativa.
- Salvo indicación contraria del facultativo, usted tomará las medidas anticonceptivas pertinentes, aún cuando no tenga el período o no mantenga relaciones sexuales en ese momento.
- Usted entiende y acepta que el médico realice pruebas de embarazo mensual o incluso más frecuente. Se le efectuará una prueba de embarazo 45 días luego de suspender el tratamiento con FLEXRESAN® 10. No puede quedar embarazada en ningún momento de la fase de tratamiento ni durante los 45 días posteriores a su finalización.
- Incluso las pacientes mujeres que normalmente no emplean anticonceptivos por tener antecedentes de infertilidad, deben estar advertidas de esta situación y seguir las instrucciones mencionadas.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELISA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

M

- En caso de una recidiva de la afección, el tratamiento deberá comenzar utilizando las mismas medidas contraceptivas, efectivas e ininterrumpidas un mes antes, durante todo el tratamiento y hasta 45 días después de finalizado el mismo.

Si queda embarazada mientras toma FLEXRESAN® 10 o durante los 45 días siguientes a la finalización del tratamiento, suspenda de inmediato esta medicación y póngase en contacto rápidamente con el médico.

- Las recetas para el tratamiento de las mujeres en edad fértil se limitarán a un período de 30 días. Para continuar el tratamiento se exigirá una nueva receta.

- Antes de iniciar el tratamiento puede ser necesario una consulta de la paciente a un ginecólogo u otro profesional especialista en la prevención de embarazo o descartar otras patologías como ovario poliquístico, endometriosis, y/o trastornos de alimentación.

- Las preparaciones de progesterona microdosificadas (minipildoras) pueden constituir un inadecuado método anticonceptivo durante la terapia con isotretinoína.

Conducción y uso de máquinas

FLEXRESAN® 10 produce en algunos casos una disminución de su visión nocturna que puede presentarse de forma repentina durante el tratamiento.

Rara vez, estas alteraciones persisten una vez suspendida la medicación. Por lo tanto deberá extremar las precauciones a la hora de conducir o utilizar máquinas.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

En ratas Fischer 344 la Isotretinoína oral, administrada entre 8 y 32 mg/kg/día durante más de 18 meses, se observó una incidencia aumentada de feocromocitoma. Sin embargo, la frecuencia espontánea de este tumor en este tipo de ratas, hace de este modelo un ejemplo pobre de estudio tumoral. El test de Ames fue conducido con Isotretinoína en dos laboratorios, en el primero fue negativo y en el segundo se observó una débil respuesta sobre *S. typhimurium* TA 100. No se registró una respuesta dosis-dependiente sobre otras cepas.

Otros test sobre genotoxicidad, fueron negativos.

No se observaron efectos sobre la función gonadal, fertilidad, grado de concepción, gestación o parto en ratas con dosis orales de 2, 8 ó 32 mg/kg/día. En perros se observó atrofia testicular después del tratamiento con Isotretinoína oral a dosis de 20 a 60 mg/kg/día durante 30 semanas.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



En un estudio en 60 hombres, 30 de los cuales presentaban acné nodular, no se registraron cambios sobre el número o motilidad de los espermatozoides.

En otro estudio, sobre 50 hombres (entre 17 y 32 años) que recibieron Isotretinoína, no se observaron cambios sobre el volumen de eyaculación y recuento de espermatozoides ni sobre la motilidad y morfología de los espermatozoides o cambios en la fructosa del plasma seminal.

Interacciones

Se debe evitar la terapia simultánea de **FLEXRESAN® 10** con Vitamina A, ya que se pueden intensificar los síntomas de hipervitaminosis A.

Debe evitarse también la terapia suplementaria con tetraciclinas ya que han sido comunicados casos aislados de hipertensión intracraneal benigna "pseudotumor cerebral", luego de la administración de Isotretinoína con tetraciclinas.

REACCIONES ADVERSAS

No tome suplementos de Vitamina A ni tetraciclinas durante el tratamiento con **FLEXRESAN® 10**. La toma conjunta aumenta el riesgo de efectos adversos.

La mayoría de los efectos adversos dependen de la dosis. Con las dosis recomendadas, la relación riesgo-beneficio es generalmente aceptable teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad.

En general, tales efectos remiten a medida que prosigue el tratamiento. Su médico le ayudará a tratarlos en caso de que se presenten. Informe a su médico cualquier efecto adverso presentado durante el tratamiento con Isotretinoína.

Efectos adversos graves

*Los siguientes efectos adversos graves se han comunicado **rara vez** en pacientes que toman Isotretinoína.*

Trastornos psiquiátricos: Depresión.

*Los siguientes efectos adversos graves se han comunicado **muy rara vez** en pacientes que toman Isotretinoína*

Trastornos psiquiátricos: Estados bajos de humor, suicidio e intentos de suicidio y trastornos psicóticos (alteración de la personalidad).

Reacciones alérgicas: Opresión en el pecho, broncoespasmo o dificultad para respirar (especialmente si el paciente es asmático/a) con erupciones cutáneas y prurito. En estos casos, la terapia debe interrumpirse de inmediato.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

sg

Alteraciones del metabolismo: Sed excesiva, necesidad frecuente de orinar, representativos de un aumento de los niveles de azúcar sanguínea, lo que pudiera significar la presencia de diabetes.

Aumento de la presión intracraneal (del cerebro): En muy raras ocasiones, cuando Isotretinoína se administra junto con algunos antibióticos, se han observado aumento de la presión intracraneal, convulsiones y somnolencia.

Alteraciones del aparato digestivo: Pancreatitis (inflamación del páncreas), especialmente en aquellos pacientes con niveles elevados de triglicéridos, hemorragia gastrointestinal, colitis, ileítis (inflamación intestinal) y enfermedad inflamatoria intestinal.

Alteraciones del hígado: Hepatitis.

Alteraciones renales: Glomerulonefritis (inflamación de los riñones).

Efectos adversos no graves

*Los siguientes efectos adversos no graves se han comunicado **frecuentemente** en pacientes que toman Isotretinoína*

Alteraciones de la piel y de los ojos: sequedad de la piel y las mucosas, especialmente de los labios, mucosa nasal y la cara.

Es posible que se observe inflamación de la garganta o de la piel, que tenga eczema, prurito leve y descamación ligera. Esta sequedad se puede disminuir con el uso regular de una buena crema hidratante desde el comienzo del tratamiento.

Es posible observar sequedad de los ojos (conjuntivitis, opacidad de la córnea e intolerancia a los lentes de contacto). Normalmente, estos efectos adversos son reversibles una vez que cesa el tratamiento.

Alteraciones musculares y de los huesos: Se ha comunicado con frecuencia lumbalgia (dolor de espalda), dolor muscular, y de las articulaciones. Estos efectos son reversibles una vez finalizado el tratamiento.

*Los siguientes efectos adversos no graves se han comunicado **rara vez** en pacientes que toman Isotretinoína*

Es posible que el acné se agrave durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, debe mejorar a medida que siga con el tratamiento.

Otros efectos adversos observados raramente son: sudoración excesiva y prurito (picor), fotosensibilidad.

Muy rara vez, puede verse afectada la visión nocturna o la capacidad de distinguir colores. En otras ocasiones se ha presentado irritación intensa de los ojos o inflamación de los párpados, opacidades comeales, queratitis y cataratas. Si esto sucede, informe a su médico de inmediato, para que vigilen su visión.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUND
CO - DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

Alteraciones musculares y de los huesos: Se ha comunicado en muy raras ocasiones artritis y dolor ocasional de los tendones.

Infecciones locales: Infecciones del tejido periungueal, cambios en las uñas.

Cambios en la piel y en el cabello: Es posible notar algunos cambios en el cabello (pérdida o, rara vez, un aumento). Esto es, por lo general, sólo pasajero, y el adelgazamiento persistente del cabello es raro. También puede ocurrir el engrosamiento de la cicatrización tras intervenciones quirúrgicas, aumento de la pigmentación facial y de los niveles de vello corporal.

Alteraciones analíticas en sangre y orina: En muy raras ocasiones se ha comunicado que puede disminuir el recuento de glóbulos blancos y es posible que llegue a padecer inflamación de los ganglios linfáticos. Puede verse retrasado el proceso de coagulación. También se han observado esporádicamente niveles anormales en sangre de urea, azúcar o de enzimas hepáticas.

En casos raros, Isotretinoína puede provocar trastornos en ciertas sustancias, como las proteínas y las células sanguíneas excretadas en la orina.

Alteraciones de los lípidos: Debido a que Isotretinoína puede producir anomalías en los niveles sanguíneos de sustancias similares a las grasas (triglicéridos y colesterol) en algunos pacientes, se recomienda que no tome bebidas alcohólicas. Si su médico comprueba que usted tiene altos niveles de triglicéridos, puede que sea necesario reducir la dosis de Isotretinoína y seguir una dieta con un bajo contenido de grasa.

Otros posibles efectos adversos asociados a la administración de Isotretinoína son: exantema, dermatitis facial, granuloma piogénico, paroniquia, distrofia ungueal, formación incrementada del tejido de granulación, fragilidad capilar persistente, alopecia reversible, acné fulminante, hirsutismo, hiperostosis, tendinitis, alteraciones de la conducta, cefaleas, perturbaciones visuales, deterioro de la audición a ciertas frecuencias, fotofobia, náuseas, broncoespasmo, disminución en los parámetros de eritrocitos, aumento o disminución de las plaquetas, porcentaje de sedimentación elevado, infecciones locales o sistémicas debidas a microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*), hematuria, proteinuria, linfadenopatía, vasculitis.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al

Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal, (011) 4801-5555

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CS - DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

PRESENTACION

FLEXRESAN® 10; envases conteniendo 30 y 60 cápsulas blandas.

CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 25°C, protegido de la luz y de la humedad. No utilizar **FLEXRESAN® 10** después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. (La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.)

“Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta”

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas.”

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

“Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia”.

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud ”

Certificado N°:

Procedencia: España
FLEXRESAN® 10 es un producto de Laboratorios Centrum S.A.
C/ Sagitario, 14- 03006 ALICANTE (España)
Elaborado por GA FARMACEUTICALS GAPS
46, Agisilaou St, Agios Dimitrios (Attica), Grecia
Importado en Argentina para su distribución por:
Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2436/8 C1428 AUN C.A.B.A
Dirección Técnica: Dr Mario Malaspina Farmacéutico MN 12516

Lote:

Vencimiento:

ANEXO 1 A LA RESOLUCION 12516/2011

Fecha de la última revisión: noviembre 2011

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



INFORMACION PARA PACIENTES

- ¿Qué es **FLEXRESAN® 10** y para qué enfermedades se utiliza?

FLEXRESAN® 10 contiene Isotretinoína, que es su ingrediente farmacéutico activo. Se trata de un derivado de la Vitamina A, que pertenece a una clase de medicamentos llamados retinoides.

FLEXRESAN® 10 está indicado para el tratamiento del acné severo, cuando no son suficientemente eficaces los antibióticos y los tratamientos locales.

FLEXRESAN® 10 debe ser prescrito y controlado por el médico, en lo posible dermatólogo.

FLEXRESAN® 10 no está indicado en pacientes antes de la pubertad y tampoco está recomendado antes de los 12 años.

Recuerde que se trata de un medicamento de venta bajo receta archivada y que la misma debe quedar archivada en la farmacia.

- ¿Qué informaciones debe conocer antes de consumirlo?

NUNCA UTILICE FLEXRESAN® 10 SI:

- Está embarazada o está amamantando, o si tiene la intención de quedar embarazada o si estando en edad de embarazarse no sigue todas las medidas necesarias para evitar el embarazo
- Es alérgica a alguno de los componentes de **FLEXRESAN® 10**
- Si sufre de insuficiencia hepática.
- Si sufre de una hipervitaminosis A (elevación muy pronunciada de la Vitamina A en el organismo).
- Si tiene valores muy altos de lípidos en sangre (colesterol, triglicéridos).
- Si toma un antibiótico de la familia de las Tetraciclinas.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO - DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230

sg

PREVENGA A SU MEDICO

- En caso de antecedentes de depresión o otros trastornos psíquicos o mentales.
- Si sufre de problemas en los riñones. Su médico podrá adaptar la posología de la Isotretinoína si es necesario.
- En caso de sobrepeso, diabetes (azúcar alto en la sangre), colesterol alto, triglicéridos altos en sangre o consumo excesivo de alcohol. En estas situaciones se puede observar un aumento de los valores de azúcar (glucemia) y lípidos en la sangre.
- Si Ud. presenta alguna de estas situaciones (en tal caso, su médico puede solicitarle análisis de sangre periódicos).
- Si usted es diabético (deberá aumentar la vigilancia de su glucemia).
- Si tiene problemas de hígado:

- **FLEXRESAN® 10** puede aumentar los niveles de transaminasas (enzimas del hígado). Su médico le prescribirá análisis periódicos de laboratorio, antes y durante el tratamiento para verificar el estado de su hígado. La elevación persistente de las enzimas hepáticas puede conducir a su médico a disminuir la posología de **FLEXRESAN® 10** o a interrumpir el tratamiento.

SUSPENDA INMEDIATAMENTE Y CONSULTE A UN MEDICO:

- Si queda embarazada durante el tratamiento o dentro de los 45 días de la suspensión del mismo.
- Si presenta:
 - Problemas psíquicos, particularmente signos de depresión (sensación de tristeza, crisis de llanto, ideas suicidas, alejamiento de la vida social o familiar).
 - Dificultad para respirar, manchas en la piel o una erupción cutánea.
 - Dolor de cabeza, náuseas, vómitos o disminución de la visión.
 - Dolores en el abdomen, diarrea severa o sangre con las deposiciones.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

- Trastornos durante la micción.
- Trastornos de la visión nocturna o problemas visuales.
- Si la parte blanca de sus ojos (escleróticas) se ponen amarillas o siente fatiga.

EMBARAZO, LACTANCIA

FLEXRESAN® 10 es teratogénico: significa que si Ud. queda embarazada durante el tratamiento o dentro de los 45 días siguientes a la suspensión del mismo, este medicamento puede provocar graves malformaciones al niño por nacer:

- Malformaciones externas: ausencia de orejas o implantación baja, agrandamiento de la cabeza y mentón pequeño.
- Malformaciones internas: del corazón, el timo y el sistema nervioso.

Este medicamento puede provocar aborto.

CONDICIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE FLEXRESAN® 10 PARA MUJERES EN EDAD FERTIL

- Comprender por qué NO debe quedar embarazada
- Comprometerse a utilizar un método eficaz de anticoncepción y de preferencia dos, el segundo de barrera:
 - Al menos 1 mes antes del comienzo del tratamiento.
 - Durante el tratamiento y 45 días después de la finalización.
 - Debe utilizar métodos de anticoncepción aún si no mantiene relaciones sexuales o si no presenta menstruaciones.
- Comprende y acepta la necesidad de un seguimiento médico todos los meses.

En dicho seguimiento su médico decidirá la necesidad de pruebas de embarazo. El resultado de las pruebas debe ser negativo: no debe quedar embarazada durante el tratamiento ni dentro de los 45 días siguientes a la finalización del mismo.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELISA RUTDWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACÉUTICO ZIGMUND
CD - DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

- Firmará un consentimiento de acuerdo de tratamiento y métodos de anticoncepción, en el que reconocerá que fue informada de los riesgos del tratamiento con **FLEXRESAN® 10** y que acepta seguir el programa de prevención de embarazo.

¿Qué debe hacer si tiene otras dudas o necesita aclaraciones sobre este medicamento?

Para cualquier otra información consulte a su médico o Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T. Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal.

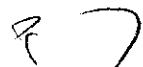
Fax: (011) 4342-8684; Tel: (011) 4340-0800, interno 1164 o (011) 4340-0866


e-mail: snfvg@anmat.gov.ar www.anmat.gov.ar

Centro Genética Médica - línea salud fetal, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, teléfono 054- (11) 4809-0799.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.


LABORATORIO L.K.M./S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO - DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230