



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN Nº 4290**

**BUENOS AIRES, 22 JUN 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022660-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones **ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS CENTRUM S.A.**, representada por **LABORATORIO LKM S.A.** solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al Art.4º de dicho Decreto .

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

*[Firma manuscrita]*



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN Nº 4 2 9 0**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

07



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN N° 4 2 9 0**

**MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FLEXRESAN y nombre/s genérico/s ISOTRETINOINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por LABORATORIO LKM S.A., representante de ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS CENTRUM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

9  
ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

M  
g



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN Nº 4 2 9 0**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La firma LABORATORIO LKM S.A., representante de ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS CENTRUM S.A., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos obrante a fs. 73/117, que fuera oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 120.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022660-10-9

DISPOSICIÓN Nº: **4 2 9 0**

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



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**4 2 9 0**

Nombre comercial: FLEXRESAN.

Nombre/s genérico/s: ISOTRETINOINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMATEN  
INTERNATIONAL SA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAPES INDUSTRIAL PARK,  
BLOCK 5, RODOPI 69300, GRECIA. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CALLE  
38, HIPÓLITO IRIGOYEN 3781, SAN MARTÍN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES  
(SLANGER S.A).

1  
Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CORDOBA 4694,  
CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec.  
177/93): ESPAÑA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):  
ESPAÑA.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**4 2 9 0**

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: FLEXRESAN 20.

Clasificación ATC: D10AD04.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA TRATAR LAS FORMAS GRAVES DEL 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.

Concentración/es: 20 mg de ISOTRETINOINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ISOTRETINOINA 20 mg.

Excipientes: GELATINA 130.61 mg, ACEITE DE SOJA 214 mg, CERA AMARILLA 5 mg, GLICEROL 53.13 mg, ACEITE VEGETAL HIDROGENADO 50 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 1.421 mg, ACEITE DE SOJA HIDROGENADO 40 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E 172) 0.356 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO (CI NRO 77491), 0.974 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC-PE-PVDC.

Presentación: 30 Y 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 30 Y 60 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMATEN INTERNATIONAL SA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAPES INDUSTRIAL PARK, BLOCK 5, RODOPI 69300, GRECIA. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CALLE 38, HIPÓLITO IRIGOYEN 3781, SAN MARTÍN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (SLANGER S.A).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CORDOBA 4694, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESPAÑA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESPAÑA.

DISPOSICIÓN Nº: **4 2 9 0**

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



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4290

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





“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022660-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4290, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FLEXRESAN.

Nombre/s genérico/s: ISOTRETINOINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMATEN INTERNATIONAL SA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAPES INDUSTRIAL PARK, BLOCK 5, RODOPI 69300, GRECIA. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CALLE 38, HIPÓLITO IRIGOYEN 3781, SAN MARTÍN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (SLANGER S.A).



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CORDOBA 4694,  
CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec.  
177/93): ESPAÑA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):  
ESPAÑA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: FLEXRESAN 20.

Clasificación ATC: D10AD04.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA TRATAR LAS FORMAS GRAVES  
DEL 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.

Concentración/es: 20 mg de ISOTRETINOINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ISOTRETINOINA 20 mg.

*Handwritten signature and mark*



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Excipientes: GELATINA 130.61 mg, ACEITE DE SOJA 214 mg, CERA AMARILLA 5 mg, GLICEROL 53.13 mg, ACEITE VEGETAL HIDROGENADO 50 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 1.421 mg, ACEITE DE SOJA HIDROGENADO 40 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E 172) 0.356 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO (CI NRO 77491), 0.974 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC-PE-PVDC.

Presentación: 30 Y 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 30 Y 60 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMATEN INTERNATIONAL SA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAPES INDUSTRIAL PARK, BLOCK 5, RODOPI 69300, GRECIA. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CALLE 38, HIPÓLITO IRIGOYEN 3781, SAN MARTÍN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (SLANGER S.A).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CORDOBA 4694, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

*JM*



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESPAÑA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESPAÑA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **56323**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **22 JUN 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4290**

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



4290

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**FLEXRESAN® 20**

**ISOTRETINOINA 20,0 mg**

**Cápsulas blandas**

**Vía oral**

*Industria griega*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene

ISOTRETINOINA	20,0 mg
Cera amarilla	5,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	40,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado	50,0 mg
Aceite de soja	214,0 mg

Componentes de la cápsula: Gelatina 130,61 mg, Glicerol 53,13 mg, Dióxido de titanio (E 171) 1,421 mg, Oxido De Hierro Rojo (CI 77491) 0,974 mg Oxido de Hierro Amarillo (E 172) 0,356 mg Agua Purificada cs

**Precaución**

**No deberá consumir FLEXRESAN® 20 si esta 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® 20** 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-quistico/conglobata. La mejoría observada en el

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

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



4 2 9 0

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 ROTÓWICZ  
APODERADA  
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.  
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUND  
CO - DIRECTOR TECNICO  
MP. 8230

e.d



4290

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 D<sub>3</sub>) 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 observada en el cuadro clínico del acné severo está asociada con la suspensión

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

c.d



4 290

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 lipofiliidad, 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 Capsulas de Isotretinoína de 40 mg	AUC <sub>0-∞</sub> (ngxhr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (Hr)	T <sub>1/2</sub> (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 retinóico (tretinoína) y 4 ácido oxo-retinóico (4-oxo-tretinoína). Los ácidos retinóicos, ácido 13-cis-retinóico son isómeros geométricos y muestran una interconversión reversible. La administración de un isómero dará lugar al otro. La isotretinoína

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

LABORATORIO L.K.M. S.A.  
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIOMUD  
CO - DIRECTOR TECNICO  
MP. 8230

c.d





4290

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- $C^{14}$  como suspensión líquida, la actividad de Isotretinoína- $C^{14}$  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 múltiples en pacientes pediátricos de 12 a 15 años de edad se detallan en la tabla a continuación.

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

e.d

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



290

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

Parámetro	Isotretinoína	Isotretinoína
	(Dosis única)	(Estado estacionario)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
AUC <sub>(0→12)</sub> (ngxhr/mL)	3033,37 (1394,17)	5082,00 (2184,23)
AUC <sub>(0→24)</sub> (ngxhr/mL)	6003,81 (2885,67)	-
T <sub>max</sub> (hr)	6,00 (1,00-24,60)	4,00 (0-12,00)
C <sub>ss min</sub> (ng/mL)	-	352,32 (184,44)
T <sub>1/2</sub> (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® 20** 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® 20**. No suspenda el tratamiento antes.

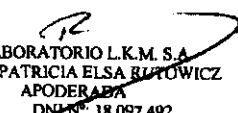
Las cápsulas se toman con los alimentos, una o dos veces al día. Debe tragar las cápsulas enteras sin masticarlas ni chuparlas.

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 mas 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.

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.

  
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 TÉCNICO  
MP. 8230

c.d



4290

### Pacientes con insuficiencia renal grave

El tratamiento se debe comenzar con una dosis más baja de **FLEXRESAN® 20** por ejemplo, 20 mg/día, y aumentarla más adelante.

### Niños

**FLEXRESAN® 20** 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® 20** esta 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 comuniquen al:**

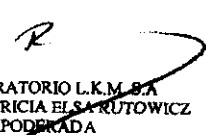
**Laboratorio LKM S.A. Artilleros 2436/38, Capital Federal (cp1428);**

**Tel: (011) 48966100**

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

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

**e-mail: [snfvig@anmat.gov.ar](mailto:snfvig@anmat.gov.ar) [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)**

  
LABORATORIO L.K.M. S.A.  
DRA. PATRICIA EL SARUTOWICZ  
APODERADA  
DNI N°: 18.097.492

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



4290

## PRECAUCIONES

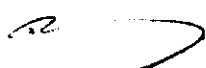
- Debe evitarse la dermoabrasión y la depilación con cera durante el tratamiento y por lo menos seis meses después del mismo, pues pueden provocar cicatrización o irritación de la piel.
- Debe hacerse lo posible para reducir la actividad física intensiva durante la terapia con Isotretinoína.
- Se deben 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® 20**, 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 teratogénico 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 teratogénicos 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 ELBA RUTGWICZ  
APODERADA  
DNI N°: 18.097.492

  
LABORATORIO L.K.M. S.A  
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUND  
CO - DIRECTOR TECNICO  
MP. 8230

c.d



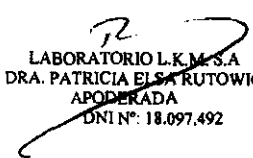
4290

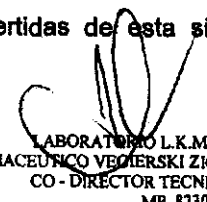
Embarazo

**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® 20 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® 20 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® 20. 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® 20. 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 ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
DNI N°: 18.097.492

  
LABORATORIO L.K.M. S.A.  
FARMACEÚTICO VEDJERSKI ZIGMUD  
CO - DIRECTOR TÉCNICO  
MP. 8230

c.d



290

- 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® 20 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® 20 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 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.

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.

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

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



290

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® 20** 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® 20**. 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.

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.

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

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

c.d



4290

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*

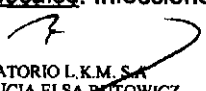
Es posible que el acné se agrave durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, debe mejorar a medida que siga con el tratamiento.

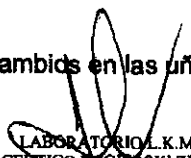
Otros efectos adversos observados raramente son: sudoración excesiva y prurito (picor), fotosensibilidad.

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 corneales, queratitis y cataratas. Si esto sucede, informe a su médico de inmediato, para que vigilen su visión.

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.

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

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

c.d





4290

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:**

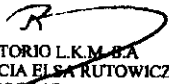
**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247**

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

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

### **PRESENTACION**

**FLEXRESAN® 20; envases conteniendo 30 y 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.  
FARMACÉUTICO WIGIERSKI ZIOMUD  
CO - DIRECTOR TÉCNICO  
MP. 8230

c.d



4290

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura menor a 25°C, protegido de la luz de la humedad y en su embalaje exterior. No utilizar **FLEXRESAN® 20** 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 recomiende 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® 20 es un producto de Laboratorios Centrum S.A.  
C/ Sagitario, 14- 03006 ALICANTE (España)  
Elaborado por Pharmaten International S.A., Sapes Industrial Park, Block 5  
(Rodopi) 69300, Rodopi, 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

Fecha de la última revisión:.....

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

LABORATORIO L.K.M. S.A.  
FARMACÉUTICOS Y GIERSKI ZIGMUND  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MP. 8230

c.d



4290

**INFORMACION PARA PACIENTES**

- ¿Qué es **FLEXRESAN® 20** y para qué enfermedades se utiliza?

**FLEXRESAN® 20** 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® 20** está indicado para el tratamiento del acné severo, cuando no son suficientemente eficaces los antibióticos y los tratamientos locales.

**FLEXRESAN® 20** debe ser prescrito y controlado por el médico, en lo posible dermatólogo.

**FLEXRESAN® 20** 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® 20 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® 20**
- 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.

**PREVENGA A SU MEDICO**

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

LABORATORIO L.K.M. S.A.  
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUND  
CO - DIRECTOR TECNICO  
MP. 8230

c.d



4290

- 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® 20** 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® 20** o a interrumpir el tratamiento.

**SUSPENDA INMEDIATAMENTE Y CONSULTE A UN MEDICO SI**

- 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.

Trastornos durante la micción.

LABORATORIO L.K.M. S.A.  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
OHNº: 18.097.492

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

c.d



4 2 9 0

- 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® 20** 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® 20 PARA MUJERES EN EDAD FÉRTIL**

- 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.

- Firmará un consentimiento de acuerdo de tratamiento y métodos de anticoncepción, en el que reconocerá que fue informada de los riesgos del

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

  
LABORATORIO L.K.M. S.A.  
FARMACEUTICO WEGIERSKI ZIGMUND  
CO - DIRECTOR TÉCNICO  
MP. 8230

c.d



4290

tratamiento con **FLEXRESAN® 20** 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.**

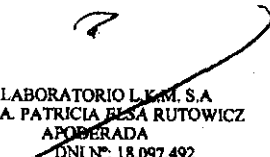
**Fax: (011) 4342-8684; Tel: (011) 4340-0800, interno 1164 o (011) 4340-0866**

**e-mail: [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar) [www.anmat.gov.ar](http://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 ELISA RUTOWICZ  
APODERADA  
DNI N°: 18.097.492

c.d

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



4290

**PROYECTO DE ESTUCHE****FLEXRESAN® 20****ISOTRETINOINA 20,0 mg****Cápsulas blandas****Vía oral***Industria griega**Venta bajo receta archivada***FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene

ISOTRETINOINA	20,0 mg
Cera amarilla	5,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	40,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado	50,0 mg
Aceite de soja	214,0 mg

Componentes de la cápsula: Gelatina 130,61 mg, Glicerol 53,13 mg, Dióxido de titanio (E 171) 1,421 mg, Oxido De Hierro Rojo (CI 77491) 0,974 mg Oxido de Hierro Amarillo (E 172) 0,356 mg Agua Purificada cs

**POSOLOGIA**

Ver prospecto adjunto

**PRESENTACION**

\*30 cápsulas

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura menor a 25°C, protegido de la luz, de la humedad y en el embalaje exterior. No utilizar **FLEXRESAN® 20** 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® 20 si esta 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”**

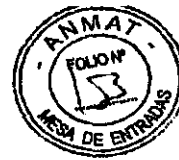
**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.”**

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

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

c.d



4290

**“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® 20 es un producto de Laboratorios Centrum S.A.  
C/ Sagitario, 14- 03006 ALICANTE (España)  
Elaborado por Pharmaten International S.A., Sapes Industrial Park, Block 5  
(Rodopi) 69300, Rodopi, Grecia  
Importado en Argentina para su distribución por:  
**Laboratorio LKM S.A.**  
Artilleros 2436/6 C1428 AUN C.A.B.A  
Dirección Técnica: Dr Mario Malaspina Farmacéutico MN 12516

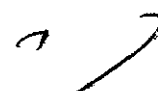
Lote:


Vencimiento: 24 meses



Fecha de la última revisión: .....

\* Mismo texto utilizado para envases de 60 cápsulas.

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

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

c.d





4290

**PROYECTO DE ROTULO**

**FLEXRESAN® 20**  
**ISOTRETINOINA 20 mg**  
**Cápsulas blandas**  
**Vía oral**

*Industria griega*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULACUALICUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene

ISOTRETINOINA	20,0 mg
Cera amarilla	5,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	40,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado	50,0 mg
Aceite de soja	214,0 mg

Componentes de la cápsula: Gelatina 130,61 mg, Glicerol 53,13 mg, Dióxido de titanio (E 171) 1,421 mg, Oxido De Hierro Rojo (CI 77491) 0,974 mg Oxido de Hierro Amarillo (E 172) 0,356 mg Agua Purificada cs

**PRESENTACION**

\*Envases conteniendo 30 cápsulas blandas.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura menor a 25°C, protegido de la luz, de la humedad y en el embalaje exterior. No utilizar **FLEXRESAN® 20** 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® 20 si esta 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”**

LABORATORIO L.K.M. S.A  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
DNJN°: 11.097.492

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

c.d



4290

**“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°:**

Procedencia: España  
FLEXRESAN® 20 es un producto de Laboratorios Centrum S.A.  
C/ Sagitario, 14- 03006 ALICANTE (España)  
Elaborado por Pharmaten International S.A. Sapes Industrial Park, Block 5  
(Rodopi) 69300, Rodopi, 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: 24 meses



Fecha de la última revisión: .....

\* Mismo texto utilizado para envases de 60 cápsulas.

  
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

c.d