FLEXRESAN®10/20
ISOTRETINOINA 10/20 mg
Cápsulas blandas

Venta bajo receta archivada — Industria Griega

FÓRMULA
FLEXRESAN 20
Cada cápsula contiene:
ISOTRETINOINA ..... 20,0 mg
Excipientes: Cera amarilla, Aceite de soja hidrogenado, Aceite vegetal hidrogenado, Aceite de soja.
Componentes de la cápsula: Gelatina, Glicerol, Dióxido de titanio (E 171), Oxido de Hierro Rojo (CI 77491), Oxido de Hierro Amarillo (E 172), Agua Purificada c.s.
FLEXRESAN 10
Cada cápsula contiene:
ISOTRETINOINA ..... 10,0 mg
Excipientes: Cera amarilla, Aceite de soja hidrogenado, Aceite vegetal hidrogenado, Aceite de soja.
Componentes de la cápsula: Gelatina, Glicerol, Dióxido de titanio (E 171), Oxido de Hierro Rojo (CI 77491), Oxido de Hierro Amarillo (E 172), Agua Purificada c.s.

Precaución:
No deberá consumir FLEXRESAN®10/20 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.

CÓDIGO ATC: D10BA01.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Retinoide para el tratamiento sistémico del acné.

INDICACIONES Y USOS
FLEXRESAN®10/20 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.

DESCRIPCIÓN
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 mejoría observada en el 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
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 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_3) 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 de la actividad de las glándulas sebáceas. Por otra parte, se ha establecido el efecto antiinflamatorio dérmico de la Isotretinoína.
Farmacocinética:
Absorción: A causa de su alta lipofilicidad, la absorción oral de Isotretinoína aumenta cuando es administrada con una comida rica en grasas. En un estudio realizado sobre 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 ($C_{máx}$) 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 ($T_{máx}$), 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	$AUC_{0-\infty}$ (ngxhr/mL)	$C_{máx}$ (ng/mL)	$T_{máx}$ (Hr)	T½ (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 une a las proteínas plasmáticas en más de un 99,9% principalmente, la albúmina. El volumen de distribución de isotretinoína en la especie humana no se ha determinado, porque no se dispone de ningún preparado de isotretinoína que pueda administrarse por vía intravenosa en humanos. Existe muy poca información sobre la distribución de isotretinoína en tejidos humanos. Las concentraciones epidérmicas de isotretinoína corresponden tan sólo a la mitad de las séricas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son casi 1,7 veces mayores que los valores sanguíneos, debido a la escasa penetración de isotretinoína en los eritrocitos.
Metabolismo: Luego de la administración oral de Isotretinoína, se identificaron al menos, tres metabolitos en el plasma humano: 4-oxoisotretinoína, ácido retinoico (tretinoína) y 4 ácido oxo-retinoico (4-oxotretinoína). Los ácidos retinoicos, ácido 13-cis-retinóico 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 geométricos 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 comidas 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 mas 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 ± 8,2 horas y 24,0 ± 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.

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

Parámetro	Isotretinoína (Dosis única)	Isotretinoína (Estado estacionario)
Cmáx (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
$AUC_{(0\rightarrow12)}$ (ngxhr/mL)	3033,37 (1394,17)	5082,00 (2184,23)
$AUC_{(0\rightarrow24)}$ (ngxhr/mL)	6003,81 (2885,67)	-
$T_{máx}$ (hr)	6,00 (1,00-24,60)	4,00 (0-12,00)
Css_{min} (ng/mL)	-	352,32 (184,44)
$T_{½}$ (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.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
La respuesta terapéutica de **FLEXRESAN®10/20** 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®10/20.**
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.
Isotretinoína sólo puede prescribirse por o bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de retinoides para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de la necesidad de vigilancia terapéutica.
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.
La remisión duradera y las tasas de recaída se relacionan, sobre todo, con la dosis total administrada más que con la duración del tratamiento. Se ha demostrado que, cuando se sobrepasa la dosis acumulada de 150 mg/kg, apenas se obtienen efectos beneficiosos añadidos. En la mayoría de los casos, el acné desaparece por completo con un solo tratamiento. Si se produce una recaída definitiva, puede plantearse la administración de otro ciclo de tratamiento con isotretinoína con las mismas dosis diaria y acumulada. Como el acné puede seguir mejorando hasta 8 semanas después de suspender el tratamiento, no se debe plantear ningún ciclo nuevo hasta que haya transcurrido, al menos, este período.
Pacientes con intolerancia a la dosis: Si el paciente manifiesta intolerancia grave a la dosis recomendada, se puede continuar el tratamiento con una dosis más baja, lo que comporta una mayor duración del mismo y un mayor riesgo de recaídas. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, normalmente se mantiene la dosis máxima tolerada.
Pacientes con insuficiencia renal grave: El tratamiento se debe comenzar con una dosis más baja de **FLEXRESAN®10/20** por ejemplo, 10 mg/día, luego se incrementará la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada.

Niños: **FLEXRESAN®10/20** 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, período en el cual generalmente se alcanza la remisión. 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®10/20 está contraindicado en embarazo, insuficiencia hepática, hipervitaminosis A, pacientes con niveles excesivamente elevados de lípidos en sangre, antecedentes de hipersensibilidad a la Isotretinoína y a cualquiera de sus excipientes, madres lactantes, madres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención de embarazo. Pacientes que se encuentren en tratamiento con Tetraciclinas.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Programa de prevención de embarazo

Este medicamento es TERATÓGENO

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad de procrear salvo que las pacientes cumplan las siguientes condiciones del **Programa de Prevención de Embarazo:**
• El acné es grave (como el acné nodular o conglobata o un acné con riesgo de cicatrización permanente) y resistente al tratamiento adecuado con antibacterianos por vía sistémica y por vía tópica.
• Comprende el riesgo de teratogenia.
• Comprende la necesidad de un seguimiento riguroso mensual.
• Comprende y acepta la necesidad de una anticoncepción eficaz ininterrumpida desde 1 mes antes de iniciar el tratamiento hasta 1 mes después de concluirlo. Se debe emplear, al menos, un método anticonceptivo y, de preferencia dos métodos anticonceptivos complementarios, incluyendo los métodos de barrera. Consulte a su médico cual sería mejor para Ud.
• Aunque la mujer presente amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
• La paciente tiene capacidad para cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
• Se debe disponer de información y comprender las posibles secuelas del embarazo y la necesidad de consultar de inmediato cuando exista este riesgo.
• Comprende la necesidad y acepta someterse a una prueba de embarazo antes, durante y 5 semanas después de finalizar el tratamiento con Isotretinoína.
• La paciente deberá reconocer que ha entendido los peligros y que conoce las precauciones necesarias derivadas del uso de isotretinoína.
Estas condiciones también afectan a mujeres sin actividad sexual, a menos que el médico considere que existen razones suficientes para considerar que el riesgo de embarazo es nulo.

Anticoncepción
Todas las pacientes serán asesoradas acerca de cómo evitar el embarazo, y si no siguen medidas anticonceptivas eficaces, serán remitidas a un asesor para recibir consejo sobre cómo prevenir el embarazo. Consulte a su médico cuál es la mejor opción.

- 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 (mini píldoras) pueden constituir un inadecuado método anticonceptivo durante la terapia con isotretinoína.

Pruebas de embarazo
Las pruebas de embarazo se deberán realizar bajo supervisión médica y con una sensibilidad mínima de 25mUI/ml, se recomienda que los mismos se lleven a cabo durante los 3 primeros días del ciclo menstrual, de la siguiente manera.

Antes de iniciar el tratamiento:
Con el fin de descartar un posible embarazo antes de iniciar las medidas anticonceptivas, se recomienda realizar una primera prueba de embarazo bajo supervisión médica y anotar la fecha y el resultado. En pacientes con menstruación irregular, el momento de la prueba debe ajustarse a la actividad sexual de la paciente; en principio, se efectuará unas 3 semanas después de que la paciente haya mantenido la última relación sexual sin protección. El médico instruirá a la paciente sobre los métodos anticonceptivos.
Durante los 3 días previos a la prescripción de Isotretinoína, se realizará también una prueba de embarazo bajo vigilancia médica y debería retrasarse hasta que la paciente haya estado, al menos, 1 mes aplicando las medidas anticonceptivas. Con esta prueba se pretende asegurar que la paciente no se encuentra embarazada en el momento en que empiece el tratamiento con isotretinoína.

Visitas de seguimiento
Estas visitas se concertarán cada 28 días. La necesidad de repetir cada mes la prueba de embarazo bajo supervisión médica se establecerá de acuerdo con la práctica clínica, teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (irregularidad menstrual, amenorrea, etc.). Si se puede, se realizará una prueba de embarazo el día de la visita de la prescripción o durante los 3 días previos.

Final del tratamiento
Cinco semanas después de concluir el tratamiento con Isotretinoína, deberá realizarse la última prueba de embarazo para descartar esta posibilidad.

Restricciones para la prescripción y dispensación
Las recetas de isotretinoína deberán realizarse por un médico, y,para las mujeres en edad fértil se limitarán a 30 días; para continuar el tratamiento, se exigirá una nueva receta. De forma ideal, el test de embarazo debería realizarse el mismo día de la prescripción y dispensación de isotretinoína. La dispensación de isotretinoína tendrá lugar antes de que transcurran como máximo 7 días desde la fecha de prescripción.

Pacientes varones
No hay pruebas de que la fertilidad o la descendencia de los varones con acné se altere con la toma de isotretinoína. Sin embargo, conviene recordar a los varones que no deben compartir el medicamento con nadie, en particular, con ninguna mujer.

- No se deberá entregar nunca este medicamento a otra persona y cuando se termine el tratamiento, las cápsulas no utilizadas deberán entregarse al farmacéutico.
- Los pacientes que estén realizando tratamiento con Isotretinoína, no podrán donar sangre ni durante el tratamiento ni durante el mes posterior a concluir el mismo dado el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión.

Trastornos psiquiátricos
Se han descrito casos de depresión, síntomas psicóticos y, rara vez, intentos de suicidio o suicidios entre los pacientes tratados con isotretinoína. Los pacientes con antecedentes depresivos requieren especial atención; los signos de depresión se vigilarán en todos los casos. Si fuera necesario, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento pertinente. No obstante, la retirada de isotretinoína no siempre alivia los síntomas y, a veces, se requiere una nueva evaluación psiquiátrica o psicológica.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo
Durante el período inicial se observa, en ocasiones, una reagudización del acné, que suele remitir a los 7-10 días a pesar de mantener el tratamiento; por regla general, no se precisa ningún ajuste posológico.
Hay que evitar la exposición intensa a la luz solar o la radiación ultravioleta. En caso necesario, se utilizará un protector solar con un factor elevado (como mínimo, factor de protección solar 15).
Los pacientes tratados con isotretinoína deberán evitar cualquier tipo de dermoabrasión química intensiva o tratamiento cutáneo con láser hasta 5-6 meses después de terminar el tratamiento, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en las regiones atípicas y de hiper o hipo pigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas. También deberá evitarse la depilación con cera durante, por lo menos, 6 meses después de terminar el tratamiento, por el riesgo de descamación epidérmica.
Hay que evitar la administración concomitante de isotretinoína con preparados queratolíticos o exfoliativos por vía tópica para combatir el acné, dado que puede aumentar la irritación local.
Conviene utilizar cremas humectantes y un bálsamo labial desde el inicio del tratamiento, porque isotretinoína suele secar la piel y los labios. Erupción cutánea generalizada rojiza, con descamación, bultos bajo la piel y ampollas,acompañada de fiebre. Los síntomas por lo general aparecen al comenzar el tratamiento (pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

Trastornos oculares
La sequedad ocular, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y la queratitis suelen remitir tras suspender el tratamiento. La sequedad ocular se alivia con una pomada lubricante o con la aplicación de lágrimas artificiales. A veces, aparece intolerancia a las lentes de contacto que obliga a usar anteojos durante el tratamiento. En algunos casos se ha descrito disminución de la visión nocturna, de inicio repentino. Es conveniente acudir a un oftalmólogo dado que algunas ocasiones, hay que retirar isotretinoína.

Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo
Se han descrito mialgias, artralgias y elevaciones de la creatinfosfokinasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan actividad física intensa.
Se han notificado lesiones óseas como ser, cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis y calcificaciones tendinosas y ligamentos varios años después de la administración de dosis elevadísimas para tratar alteraciones de la queratinización. Las dosis, la duración del tratamiento y la dosis total acumulada en estos excedían, con mucho, la recomendada para tratar el acné.

Hipertensión intracraneal benigna
Se han publicado casos de hipertensión intracraneal benigna; algunos de estos pacientes habían recibido al mismo tiempo tetraciclinas.
Los signos y los síntomas de la hipertensión intracraneal benigna consisten en cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y edema de papila. Todo paciente con hipertensión intracraneal benigna deberá suspender de inmediato el tratamiento con isotretinoína.

Alteraciones hepatobiliares
Se recomienda realizar un análisis de las enzimas hepáticas antes del tratamiento, 1 mes después de iniciar el mismo y luego en intervalos trimestrales, salvo que existan indicaciones clínicas para proceder a una vigilancia más frecuente.
Se han comunicado aumentos pasajeros y reversibles de las trasaminasas hepáticas. En general, se trata de variaciones dentro de los límites normales y las cifras retornan a los valores iniciales durante el tratamiento. No obstante, si persiste una elevación de las transaminasas con repercusión clínica, hay que reducir la dosis o suspender la medicación.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de isotretinoína. Así, pues, se puede administrar isotretinoína a los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda empezar con una dosis baja e ir ajustando el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada.

Metabolismo lipídico
Se recomienda realizar análisis de los lípidos séricos (valores en ayunas) antes del tratamiento, 1 mes después de su inicio y luego, en intervalos trimestrales, a menos que existan indicaciones clínicas para efectuar una vigilancia más frecuente. Los valores elevados de los lípidos séricos suelen normalizarse al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y, además, pueden responder con una modificación de la alimentación. Isotretinoína se ha asociado con una elevación de los triglicéridos plasmáticos. Este medicamento se interrumpirá si no se logra controlar la hipertrigliceridemia hasta un límite aceptable o si aparecen síntomas de pancreatitis. Los valores que exceden de 800 mg/dl o de 9 mmol/l se acompañan, a veces, de pancreatitis aguda, que puede resultar mortal.

Trastornos gastrointestinales
Isotretinoína se ha asociado con una enfermedad inflamatoria vesicular (incluyendo ileitis regional) en pacientes sin historia previa de trastornos intestinales. Los pacientes que padezcan diarrea severa (hemorrágica) deberán interrumpir inmediatamente el tratamiento. Fisura anal (pequeño desgarro delgado y húmedo que recubre el ano).

Reacciones alérgicas
Rara vez se han comunicado reacciones anafilácticas; en algunos casos han aparecido tras la aplicación de retinoides tópicos. Se han reportado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se ha informado de casos serios de vasculitis alérgica, con frecuencia asociado a púrpura (manchas amoratadas y rojas) de las extremidades e implicaciones extracutáneas. La aparición de reacciones alérgicas graves exige la interrupción del tratamiento y una cuidadosa monitorización.

Pacientes de alto riesgo
Los análisis de los lípidos séricos y de la glucemia deberán realizarse más a menudo si un paciente tratado con isotretinoína sufre diabetes, obesidad, alcoholismo o algún trastorno del metabolismo lipídico. Se han descrito elevaciones de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado casos nuevos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína.

Advertencia acerca de los excipientes de las cápsulas: 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:
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760, Buenos Aires.
Tel: **0800-362-1498**
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

Embarazo y Lactancia

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®10/20 durante la lactancia materna porque Isotretinoína puede pasar a la leche y dañar al recién nacido.

Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a isotretinoína comprenden alteraciones del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones y anomalías cerebelosas, microcefalia), rasgos dismórficos fáciles, hendidura palatina, anomalías del oído externo (ausencia del oído externo, conducto auditivo externo de pequeño tamaño o ausente), anomalías oculares (microftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones troncoconales como tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, comunicaciones interauriculares o interventriculares), alteraciones de la glándula timica y de las glándulas paratiroideas. La incidencia de abortos espontáneos también aumenta.

Si queda embarazada mientras toma FLEXRESAN®10/20 o durante los 45 días siguientes a la finalización del tratamiento, suspenda de inmediato esta mediación y póngase en contacto rápidamente con el médico.

Isotretinoína es muy lipófila y, por eso, pasa con suma facilidad a la leche materna.
Dados los posibles efectos adversos para la madre y el lactante, está contraindicado el uso de isotretinoína por las madres lactantes.

Conducción y uso de máquinas
FLEXRESAN®10/20 produce en algunos casos una disminución de la visión nocturna que puede presentarse de forma repentina durante el tratamiento.
Para 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 Fisher 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 de 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®10/20** con Vitamina A, ya que 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
Los síntomas siguientes constituyen las reacciones adversas más comunes a isotretinoína: sequedad de las mucosas, por ejemplo, queilitis labial, epistaxis nasal, conjuntivitis ocular y sequedad de la piel. Algunos de los efectos secundarios asociados con el uso de isotretinoína dependen de la dosis. En general, los efectos secundarios revierten después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento pero algunos persisten una vez finalizado éste.

Infecciones:	
Muy raras (≤1/10000)	Infección bacteriana por Gram positivas (mucocutáneas).
Alteraciones hematolinfáticas:	
Muy frecuentes (≥1/10)	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis.
Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Neutropenia.
Muy raras (≤1/10000)	Linfadenopatía.
Alteraciones del sistema inmunitario:	
Raras (≥1/10000,<1/1000)	Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.
Trastornos metabólicos y nutricionales:	
Muy raros (≤1/10000)	Diabetes mellitus, hiperuricemia.
Trastornos psiquiátricos:	
Raros (≥1/10000,<1/1000)	Depresión.
Muy raros (≤1/10000)	Alteraciones de conducta, trastorno psicótico, tentativa de suicidio, suicidio.
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuentes (≥1/100,<1/10)	Cefalea.
Muy raros (≤1/10000)	Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia.
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes (≥1/10)	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular.
Muy raros (≤1/10000)	Visión borrosa, cataratas, ceguera para los colores (defectos de la visión cromática), intolerancia de las lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de papila (como síntoma de hipertensión intracranea benigna), fotofobia.
Trastornos del oído y del laberinto:	
Muy raros (≤1/10000)	Alteraciones auditivas.
Trastornos vasculares:	
Muy raros (≤1/10000)	Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Epitaxis, sequedad nasal, Nasofaringitis Broncoespamo (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera.
Trastornos digestivos:	
Muy raros (≤1/10000)	Colitis, ileitis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, Diarrea hemorrágica y enfermedad Inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis.
Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Fisura Anal.
Trastornos hepatobiliares:	
Muy frecuentes (≥1/10)	Aumento de las transaminasas.
Muy raros (≤1/10000)	Hepatitis.
Lesiones de la piel y tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes (≥1/10)	Queilitis, dermatitis, sequedad de la piel, descamación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad de la piel (riesgo de lesión por rascado).
Raras (≥10000,<1/1000)	Alopecia.
Muy raras (≤1/10000)	Acné fulminante, agravamiento del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, panadizos, reacción de fotosensibilidad, granuloma piógeno, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración.
Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Erupción cutánea generalizada rojiza, con descamación, bultos bajo la piel y ampollas acompañadas de fiebre.
Trastornos músculo-esquelético y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes (≥1/10)	Artralgias, mialgias, dolor de espalda (sobre todo, entre los adolescentes).
Muy raros (≤1/10000)	Artritis, calcinosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis.
Trastornos renales y urinarios:	
Muy raros (≤1/10000)	Glomerulonefritis.
Trastornos de carácter general y del lugar de administración:	
Muy raros (≤1/10000)	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar.
Alteraciones analíticas:	
Muy frecuentes (≥1/10)	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad.
Frecuentes (≥1/100,<1/10)	Aumento del colesterol

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FLEXRESAN®10/20

Isotretinoina 10/20 mg

Cápsulas blandas

Venta bajo receta archivada — Industria Griega

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿Qué contiene FLEXRESAN?

FLEXRESAN 20
Cada cápsula contiene:
ISOTRETINOINA ..... 20,0 mg
Excipientes: Cera amarilla, Aceite de soja hidrogenado, Aceite vegetal hidrogenado, Aceite de soja.
Componentes de la cápsula: Gelatina, Glicerol, Dióxido de titanio (E 171), Óxido de Hierro Rojo (CI 77491), Óxido de Hierro Amarillo (E 172), Agua Purificada c.s
FLEXRESAN 10
Cada cápsula contiene:
ISOTRETINOINA ..... 10,0 mg
Excipientes: Cera amarilla, Aceite de soja hidrogenado, Aceite vegetal hidrogenado, Aceite de soja.
Componentes de la cápsula: Gelatina, Glicerol, Dióxido de titanio (E 171), Óxido de Hierro Rojo (CI 77491), Óxido de Hierro Amarillo (E 172), Agua Purificada c.s

¿QUÉ ES FLEXRESAN® 1O/FLEXRESAN® 20 Y PARA QUÉ ENFERMEDADES SE UTILIZA?

FLEXRESAN 10/ FLEXRESAN 20 contiene Isotretinoina, que es su ingrediente farmacéutico activo. Se trata de un derivado de Vitamina A, que pertenece a una clase de medicamentos llamados retinoides. Isotretinoina pertenece a un grupo de medicamentos denominados preparados contra el acné de uso sistémico que actúan suprimiendo la actividad de las glándulas sebáceas (productoras de grasa) y reduciendo el tamaño de dichas glándulas.
Además, se ha descrito un efecto antiinflamatorio de isotretinoina a nivel de la piel. **FLEXRESAN 10/ FLEXRESAN 20** Se utiliza 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.
Recuerde que se trata de un medicamento de venta bajo receta archivada y que la misma debe quedar archivada en la farmacia.

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBE CONOCER ANTES DE CONSUMIR FLEXRESAN 10/ FLEXRESAN 20?

Este medicamento es de Especial Control Médico, es decir, el tratamiento con isotretinoina deberá vigilarlo un médico especializado en el tratamiento del acné grave que conozca todos los riesgos del tratamiento con isotretinoina, así como el peligro que de malformaciones en el feto (teratogenia).

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. La dispensación de isotretinoina tendrá lugar antes de que transcurran como máximo 7 días desde la fecha de prescripción.

No utilice FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20 si:

- Si está embarazada, está amamantando, si tiene la intención de quedar embarazada o si estando en edad de embarazarse no sigue todas las medidas necesarias para evitar el embarazo.
- Si es alérgico a Isotretinoina o a alguno de los componentes de **FLEXRESAN®10/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.
-Si toma un antibiótico de la familia de las Teraciclinas.
-Este medicamento contiene aceite de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuate o a la soja
-Si alguna vez ha tenido una erupción cutánea grave o descamación, formación de ampollas y/o llagas en la boca después de tomar isotretinoina

Avise a su médico si:

- Si posee antecedentes de depresión u 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 sangre. Si Ud. presenta alguna de estas situaciones, su médico puede solicitarle análisis de sangre periódicos.
- Si usted es diabético (Dado que su médico deberá aumentar la vigilancia de su glucemia).
- Si tiene problemas de hígado: **FLEXRESAN®10/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®10/ FLEXRESAN®20** o a interrumpir el tratamiento.
- Si presenta reacciones alérgicas (enrojecimiento de la piel, picor), indíqueselo al médico porque éste podría interrumpir el tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20**.
- Si presenta dolor de cabeza constante, náuseas, vómitos, visión borrosa, o una diarrea intensa (hemorrágica: con sangre en la deposición), suspenda de inmediato el tratamiento y póngase cuanto antes en contacto con el médico.
-Si presenta reacciones cutáneas graves, deje de usar **FLEXRESAN®10/ FLEXRESAN®20** y solicite atención medica inmediata si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves.

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBE TENER EN CUENTA DURANTE EL TRATAMIENTO CON FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20?

- Isotretinoina no influye en la fertilidad ni en descendencia de los varones.
- No done sangre durante el tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20**, ni hasta un mes después, como mínimo.
- Es posible que el acné empeore durante las primeras semanas de tratamiento aunque debería mejorar posteriormente.
- La piel puede volverse más sensible al efecto solar. Evite la exposición solar excesiva y no utilice lámparas solares ni tome baños de sol. Antes de tomar sol, aplíquese un producto con un factor elevado de protección, de al menos 15.
- **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20** puede aumentar la fragilidad cutánea. La dermoabrasión enérgica (eliminación de la piel queratinizada o de las cicatrices) y la depilación con cera deben evitarse durante el tratamiento y hasta 6 meses después, como mínimo, porque pueden causar una cicatrización o irritación de la piel.
- Evite el uso de cremas o preparados queratolíticos o exfoliativos de uso tópico que no hayan sido prescritos por el médico.
- Utilice una pomada o crema hidratante y un protector labial durante el tratamiento porque **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20** puede secar la piel y los labios.
- El tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20** puede producir una disminución de la visión nocturna que a veces puede aparecer de forma repentina por lo que debe tener especial precaución al conducir o manejar maquinaria. Además pueden aparecer otras alternativas visuales (por ejemplo sequedad ocular). Puede producirse intolerancia a las lentes de contacto que puede obligar a usar anteojos durante el tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20**.
- Se aconseja reducir la actividad física intensiva durante el tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20**, pues se han observado dolores musculares y articulares durante este tratamiento.
- Este medicamento por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.
- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.
- No tome suplementos vitamina A ni tetraciclinas durante el tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20**. Su toma conjunta aumenta el riesgo de efectos adversos.

- SI QUEDA EMBARAZADA MIENTRAS TOMA FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20 O DURANTE EL MES SIGUIENTE A LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO, SUSPENDA DE INMEDIATO ESTA MEDICACIÓN Y PÓNGASE EN CONTACTO RÁPIDAMENTE CON EL MÉDICO.

SUSPENDA INMEDIATAMENTE EL TRATAMIENTO Y CONSULTE A SU MÉDICO SI:

- Si queda embaraza 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 de 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.
-Trastornos de la visión nocturna o problemas visuales.

-Si la parte blanca de sus ojos (escleróticas) se ponen amarillas o siente fatiga.

ADVERTENCIA: EMBARAZO, LACTANCIA

El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoina. Debe asegurarse de que no está embaraza antes de comenzar el tratamiento y debe evitar el embarazo durante todo el tratamiento y durante el mes siguiente a la finalización del mismo.
El uso de isotretinoina puede causar malformaciones congénitas graves en el feto y puede verse aumentado el riesgo de aborto.

En mujeres en edad fértil, su médico le indicará que debe realizar el Programa de Prevención de Embarazo.

Si Ud. es una mujer en edad fértil, y va a realizar el tratamiento con FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20, Ud.:

- Debe existir acné grave, resistente al tratamiento con antibióticos por vía oral o tópica.

- Debe comprender por qué NO debe quedar embarazada, y sabe cómo evitar el embarazo. El médico le ha explicado el riesgo de teratogenia derivado de isotretinoina.

- 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 del tratamiento y métodos de anticoncepción, en el que reconocerá que fue informada de los riesgos del tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20** y que acepta seguir el programa de prevención del embarazo.

- Entiende y acepta que el médico realice pruebas de embarazo mensuales o incluso más frecuentes. Se le efectuará una prueba de embarazo de 5 semanas después de suspender el tratamiento con **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20**. No puede quedarse embarazada en ningún momento de la fase de tratamiento ni durante el mes posterior a su finalización.

CÓMO TOMAR FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20 cápsulas blandas

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.
Recuerde tomar su medicamento.
Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **FLEXRESAN®10/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.
Pacientes con insuficiencia renal grave:
El tratamiento se debe comenzar con una dosis más baja y aumentarse más adelante. Su médico le indicará los pasos a seguir.

Niños:
FLEXRESAN®10/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.

Si toma más FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20 del que debiera:
Si usted ha tomado más **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20** de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico o a su farmacéutico al hospital más cercano.

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

Si olvidó tomar FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20:
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
En caso de olvido de una dosis deberá tomar el medicamento lo más pronto posible continuando el tratamiento de forma prescrita. Sin embargo cuando este próxima la siguiente administración, es mejor que no tome la dosis olvidada y espere a la siguiente administración.

¿CÓMO CONSERVAR FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20 cápsulas blandas?

Mantenga **FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20** fuera del alcance de los niños.
Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.
Conservar en su envase original, protegido de la luz y la humedad.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20?

Como todos los medicamentos, Isotretinoina puede tener efectos adversos. En general, tales efectos remiten a medida que prosigue el tratamiento. Su médico le ayudará a tratarlos en caso de que se presenten.

Efectos adversos graves

Los siguientes efectos adversos graves se han comunicado rara vez en pacientes que toman isotretinoina:
-Trastornos psiquiátricos: Casos raros de depresión.
Los siguientes efectos adversos graves se han comunicado muy rara vez en pacientes que toman isotretinoina:
- Trastornos psiquiátricos: Estados bajos de humor, suicidio e intentos de suicidio y trastornos psicóticos (alteración de la personalidad). Informe a su médico si usted observa signos de depresión mientras que está tomando isotretinoina.
-Reacciones alérgicas: Opresión en el pecho o dificultad para respirar (especialmente si usted es asmático/a) con erupciones cutáneas y picor. Si usted experimenta una reacción alérgica, la terapia debe interrumpirse de inmediato y debería consultar con su médico.
-Alteraciones del metabolismo: Sed excesiva, necesidad frecuente de orinar, representativos de un aumento de sus niveles de azúcar sanguínea, lo que pudiera significar la presencia de diabetes. Es posible que su médico vigile sus niveles de azúcar en sangre con mayor frecuencia durante su tratamiento.
-Aumento de la presión intracraneal (del cerebro): En muy raras ocasiones, cuando isotretinoina se administra junto con algunos antibióticos, se han observado aumento de la presión intracraneal, convulsiones y somnolencia. Si se ve afectado por un dolor de cabeza persistente con náuseas, vómitos y visión borrosa, esto pudiera significar que está padeciendo una hipertensión intracraneal benigna. Deje de tomar isotretinoina cuanto antes y consulte a su médico.
-Alteraciones del aparato digestivo: Pancreatitis (inflamación del páncreas), hemorragia gastrointestinal, colitis, ileítis (inflación intestinal) y enfermedad inflamatoria intestinal. Si usted experimenta dolor abdominal severo con o sin diarrea grave con sangre, y vómitos, deje de tomar isotretinoina cuanto antes y consulte a su médico.
-Alteraciones del hígado: Hepatitis. Si su piel o sus ojos se vuelven amarillentos y se sientecansado, deje de tomar su medicación cuanto antes y consulte a su medico.
Los siguientes efectos adversos graves se han comunicado en una frecuencia no conocida en pacientes que toman isotretinoina:
Trastornos hematolinfáticos: Aplasia medular (desaparición total o parcial de las células que se encuentran en condiciones normales en la medula ósea y actúan como precursoras de las diferentes células de la sangre).
-Alteraciones renales: Glomerulonefritis (inflamación de los riñones). Es posible que se sienta excesivamente cansado, deje de orinar y presente párpados inflamados y abombados. Si esto sucede mientras que está tomando su medicamento, cese la terapia y consulte a su médico.
-Problemas en la piel y en el pelo: Erupción cutánea grave (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) que potencialmente pueden poner en peligro la vida y requieren atención médica inmediata. Aparecen inicialmente como manchas circulares, no elevadas, con forma de diana o circulares, a menudo con una ampolla central, habitualmente en brazos y manos o piernas y pies; erupciones más graves pueden también incluir ampollas en tórax y espalda. Adicionalmente, puede presentarse síntomas como infección ocular (conjuntivitis) o úlceras en boca, garganta o nariz. Formas más graves de erupción pueden llegar a producir la descamación generalizada de la piel que puede poner en riesgo la vida. Estos tipos de erupción cutánea pueden ir precedidas a menudo por dolor de cabeza, fiebre, dolores corporales (síntomas parecidos a la gripe).
-Erupción cutánea generalizada rojiza, con descamación, bultos bajo la piel y ampollas, acompañadas de fiebre. Los síntomas por lo general aparecen al comenzar el tratamiento (pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).
En caso de que este tipo de síntomas de la piel, deje de tomar isotretinoína y contacte con su médico inmediatamente.
-Fisura anal (pequeño desgarro del tejido delgado y húmedo que recubre el ano).

Efectos adversos no graves.

Los siguientes efectos adversos no graves se han comunicado frecuentemente en pacientes que tomar isotretinoina:
-Alteraciones de la piel y de los ojos: Debe esperar que aparezca sequedad de la piel, especialmente de los labios y la cara, Es posible que tenga inflamación de la garganta o de la piel, que se le pongan la piel o los labios partidos, que tenga sarpullido, algo de picor 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 que sienta sus ojos cansados y ligeramente irritados. Muy rara vez, los que usan lentes de contacto se han visto en la necesidad de usar gafas durante el tratamiento debido a la sequedad de los ojos. 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 la espalda), dolor muscular, y de las articulaciones. Estos efectos son reversibles una vez que deje el tratamiento.
Alteraciones hematolinfáticas: Anemia (disminución de los glóbulos rojos), aumento de la velocidad de sedimentación (marcador sistémico de procesos inflamatorios), trombocitopenia (disminución de las plaquetas en sangre), trombocitosis (aumento de las plaquetas en sangre). Neutropenia (disminución aguda o crónica de granulocitos de la sangre).
Los siguientes efectos adversos no graves se han comunicado rara vez en pacientes que toman isotretinoina:
Es posible que el acné se agrave durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, su acné y otros síntomas deben 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 su visión nocturna o su capacidad de distinguir colores, o se vea en la necesidad de usar gafas para el sol. 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 alrededor de la base de las uñas, hinchazones que descarguen pus, cambios en las uñas.
-Cambios en la piel y en el cabello: Es posible que note algunos cambios en su cabello 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. Es posible que su médico desee hacer algunas pruebas de sangre, antes durante y al final de su tratamiento.
En casos raros, isotretinoina puede provocar trastornos en ciertas sustancias, como las proteínas y las células sanguíneas excretadas en la orina. Si nota cualquier cambio en el aspecto de la orina, consulte a su médico.
-Alteraciones de los lípidos: Debido a que isotretinoina puede producir anomalías en losniveles sanguíneos de sustancias similares a las grases (triglicéridos y colesterol) en algunos pacientes, se recomienda que no tome bebidas alcohólicas. Si su médico comprueba que ustedtiene altos niveles de triglicéridos, puede que sea necesario reducir la dosis de isotretinoina y seguir una dieta con un bajo contenido de grasa.

Consulte a su médico si posee alguno de los efectos adversos que le molestan o que no ceden. Estos pueden no ser los únicos efectos adversos de FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20.

Informe y consulte a su médico sobre cualquier otro efecto adverso que Ud. presente durante el tratamiento con FLEXRESAN®10/FLEXRESAN®20.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"
Certificado N°: 56.323
Procedencia: España

FLEXRESAN®10/20: GAP SA 46,Agisilaou St, Agios Dimitrios, Grecia

Importados en Argentina para su distribución por:
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760, Buenos Aires.
Dirección Técnica: Gustavo H. Aguirre, Farmacéutico.

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
email: snfvg@anmat.gov.ar
Centro de Genética Médica - línea salud fetal, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, teléfono 054-(11) 4809-0799
Ante cualquier incoveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234
Medicamento sujeto a farmacovigilancia intensiva.
Ante la aparición de eventos no deseados descriptos o no en el prospecto, solicitamos lo comunique al Tel: (011) 47891-2552
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760, Buenos Aires.
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

PRESENTACIONES
FLEXRESAN®10: envases conteniendo 30 cápsulas blandas.
FLEXRESAN®20: envases conteniendo 30 cápsulas blandas.

Fecha de la última revisión: junio de 2026

2005120107 D

Megalabs
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico

medihealth