

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flexresan 10 mg cápsulas blandas

Flexresan 20 mg cápsulas blandas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Flexresan 10 mg cápsulas blandas

Cada cápsula de gelatina blanda contiene 10 mg de isotretinoína.

Flexresan 20 mg cápsulas blandas

Cada cápsula de gelatina blanda contiene 20 mg de isotretinoína.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Flexresan 10 mg cápsulas blandas: 107 mg de aceite de soja refinado, 20 mg de aceite de soja hidrogenado.

Flexresan 20 mg cápsulas blandas: 214 mg de aceite de soja refinado, 40 mg de aceite de soja hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Flexresan 10 mg: cápsulas blandas de color rojo anaranjado, del nº 3 y ovals.

Flexresan 20 mg: cápsulas blandas de color rojo anaranjado, del nº 6 y ovals.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Isotretinoína solo puede prescribirse por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de los retinoides por vía general para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de la necesidad de vigilancia terapéutica.

#### Posología

*Adultos (incluidos adolescentes y personas de edad avanzada):*

Ver secciones 4.3, 4.4 (“Plan de Prevención de Embarazos”) y 4.6.

Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de isotretinoína de 0,5 mg/kg al día. La respuesta terapéutica a isotretinoína y algunos de sus efectos adversos dependen de la dosis y varían entre los pacientes. Por eso, hay que ajustar individualmente la dosis. El intervalo posológico varía entre 0,5 y 1,0 mg/kg y día en la mayoría de los casos.

La remisión duradera y las tasas de recaída se relacionan, sobre todo, con la dosis total administrada más que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Se ha demostrado que, cuando se sobrepasa la dosis acumulada de 120-150 mg/kg, apenas se obtienen efectos beneficiosos añadidos. La duración del tratamiento dependerá de la dosis diaria. En general, basta con un tratamiento de 16 a 24 semanas para alcanzar la remisión.

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 insuficiencia renal grave*

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal grave debe iniciarse con dosis más bajas (p. ej. 10 mg/día). Luego, se incrementará la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

Isotretinoína no está indicada para tratar el acné prepuberal ni se recomienda para los pacientes menores de 12 años.

#### *Pacientes con intolerancia*

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.

#### Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas se ingerirán con los alimentos, una o dos veces al día.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas y para las madres lactantes (ver secciones 4.4 y 4.6).

Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver sección 4.4).

Por último, isotretinoína está contraindicada para los pacientes:

- con insuficiencia hepática
- con hiperlipidemia
- con hipervitaminosis A
- que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes: este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Efectos teratogénicos**

Flexresan es un potente inductor teratógeno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida.

**Flexresan está estrictamente contraindicado en:**

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

### *Plan de Prevención de Embarazos*

Este medicamento es TERATOGENICO.

Isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones siguientes del Plan de Prevención de Embarazos:

- Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica (ver sección 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
- El potencial de embarazo debe evaluarse para todas las mujeres.
- Entiende el riesgo teratogénico.
- Entiende la necesidad de un seguimiento mensual riguroso.
- Entiende y acepta la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, desde 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 1 mes después de finalizar el mismo. Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, un método independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes del usuario.
- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.
- Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Está informada y entiende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo o si puede estar embarazada.
- Entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes, durante el tratamiento, idealmente cada mes, y hasta 1 mes después de interrumpir el mismo.
- Ha reconocido que ha entendido los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de isotretinoína.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que en el momento del tratamiento no son sexualmente activas, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

El médico prescriptor debe asegurar que:

- La paciente cumple con las condiciones para la prevención de embarazo que se detallan arriba, incluida la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión.
- La paciente ha reconocido las condiciones antes mencionadas.
- La paciente entiende que debe utilizar de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario, durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y que continúa usando anticonceptivos efectivos durante todo el periodo de tratamiento y durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo.
- Se obtuvieron resultados negativos de la prueba de embarazo antes, durante y 1 mes después de finalizar el tratamiento. Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo deben documentarse.

Si un embarazo ocurre en una mujer tratada con isotretinoína, se debe interrumpir el tratamiento y la paciente debe ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Si el embarazo ocurre después de interrumpir el tratamiento, existe un riesgo de malformación seria y grave del feto. Este riesgo persiste hasta que el producto ha sido completamente eliminado, que es dentro de un mes después del final del tratamiento.

### **Anticoncepción**

Las pacientes deben recibir información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se deben remitir para recibir asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están usando un método anticonceptivo eficaz. Si el médico prescriptor no está en condiciones de proporcionar dicha información, la paciente debe ser referida al profesional de la salud pertinente.

Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.

### **Pruebas de embarazo**

De acuerdo con la práctica local, se recomienda realizar pruebas de embarazo supervisadas por un médico con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, de la siguiente manera:

#### *Antes de empezar el tratamiento*

Al menos un mes después de que la paciente haya comenzado a usar métodos anticonceptivos, y en un breve periodo (preferiblemente unos pocos días) antes de la primera prescripción, la paciente debe someterse a una prueba de embarazo supervisada por un médico. Esta prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando comience el tratamiento con isotretinoína.

#### *Visitas de seguimiento*

Las visitas de seguimiento deben organizarse en intervalos regulares, idealmente cada mes. La necesidad de pruebas de embarazo repetidas, supervisadas médicamente cada mes debe determinarse de acuerdo con la práctica local, que incluya la consideración de la actividad sexual de la paciente, los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, falta de periodos o amenorrea) y el método anticonceptivo. Cuando proceda, las pruebas de embarazo de seguimiento deben realizarse el día de la visita de prescripción o en los 3 días previos.

#### *Final del tratamiento*

1 mes después de suspender el tratamiento, las pacientes deben someterse a una prueba de embarazo final.

## **Restricciones de prescripción y dispensación**

Para las mujeres en edad fértil, la duración de la prescripción de Flexresan idealmente debe limitarse a 30 días para favorecer el seguimiento regular, incluidas las pruebas y el control del embarazo. Lo ideal, es que las pruebas de embarazo, la prescripción de la receta y la dispensación de Flexresan se realicen el mismo día.

Este seguimiento mensual permitirá asegurar que se realicen pruebas y controles regulares de embarazo y que la paciente no esté embarazada antes de recibir el siguiente ciclo de tratamiento.

## **Pacientes varones**

Los datos disponibles sugieren que el nivel de exposición materna al semen de los pacientes que reciben isotretinoína, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de isotretinoína. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir sus medicamentos con nadie, especialmente con mujeres.

## **Precauciones adicionales**

Los pacientes deben recibir instrucciones de no administrar este medicamento a otra persona y devolver las cápsulas sin usar a su farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento, ni durante 1 mes tras la interrupción de isotretinoína debido al posible riesgo para el feto de una receptora de la transfusión embarazada.

## **Material Informativo de Seguridad**

Para ayudar a los prescriptores, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a isotretinoína, el Titular de la Autorización de la Comercialización proporcionará Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de isotretinoína, proporcionar asesoramiento sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y facilitar orientación sobre la necesidad de pruebas de embarazo.

El médico debe proporcionar información completa para todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, sobre el riesgo teratogénico y las estrictas medidas de prevención del embarazo que se especifican en el Plan de Prevención de Embarazos.

## ***Trastornos psiquiátricos***

En pacientes tratados con isotretinoína, se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio (ver sección 4.8). Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe monitorizar a todos los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Sin embargo, la interrupción de isotretinoína puede ser insuficiente para aliviar los síntomas y, por lo tanto, puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional.

Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

## ***Trastornos 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 dermatitis 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 hipopigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas. Los pacientes tratados con isotretinoína también evitarán 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, pues puede aumentar la irritación local.

Conviene que los pacientes utilicen una pomada o crema humidificadora y un bálsamo labial desde el inicio del tratamiento, porque isotretinoína suele secar la piel y los labios.

Existen informes postcomercialización de reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), asociados al uso de isotretinoína. Ya que estos acontecimientos pueden ser difíciles de distinguir de otras reacciones cutáneas que pueden producirse (ver sección 4.8), los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y estrechamente vigilados. Si se sospecha de una reacción cutánea grave, el tratamiento con isotretinoína debe interrumpirse.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones adversas cutáneas graves y aconsejarles que soliciten atención médica inmediata si se produce cualquier signo o síntoma indicativo de estas reacciones.

Si aparecen signos o síntomas indicativos de estas reacciones, Flexresan debe suspenderse de inmediato y se considerará un tratamiento alternativo (según proceda).

Si el paciente ha presentado una reacción adversa cutánea grave como SSJ, NET o PEAG con el uso de Flexresan, no se deberá reanudar el tratamiento con Flexresan en ese paciente en ningún momento.

### ***Trastornos oculares***

La sequedad ocular, las opacidades de la córnea, la disminución de la visión nocturna y la queratitis generalmente se resuelven después de suspender el tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Los ojos secos se pueden aliviar con la aplicación de un ungüento ocular lubricante o con la aplicación de una terapia de reemplazo de lágrimas. Puede ocurrir intolerancia a las lentes de contacto, lo que puede requerir que el paciente use anteojos durante el tratamiento.

Se ha descrito, asimismo, disminución de la visión nocturna, de inicio repentino en algunos casos (ver sección 4.7). Los pacientes con dificultades visuales deberían acudir a un oftalmólogo para solicitar consejo. En ocasiones, hay que retirar isotretinoína.

### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

Se han descrito mialgias, artralgias y elevaciones de la creatinfosfoquinasa sérica de pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo de aquellos que realizan ejercicios físicos vigorosos (ver sección 4.8).

Se han comunicado lesiones óseas del tipo de cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis y calcificaciones tendinosas y ligamentosas 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 casos excedían, con mucho, la recomendada para tratar el acné.

Se ha informado de sacroileítis en pacientes expuestos a isotretinoína. Para diferenciar la sacroileítis de otras causas de dolor de espalda, en pacientes con signos clínicos de sacroileítis, puede ser necesaria una evaluación adicional que incluya modalidades de imagen como la resonancia magnética. En los casos notificados después de la comercialización, la sacroileítis mejoró tras la suspensión de Flexresan y el tratamiento adecuado.

### ***Hipertensión intracraneal benigna***

Se han publicado casos de hipertensión intracraneal benigna; algunos de estos pacientes habían recibido al mismo tiempo tetraciclinas (ver secciones 4.3 y 4.5). 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.

### ***Trastornos hepatobiliares***

Las enzimas hepáticas se medirán 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 asidua. Se han comunicado aumentos pasajeros y reversibles de las transaminasas 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 y ajustar luego el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada (ver sección 4.2).

### ***Metabolismo lipídico***

Los lípidos séricos (valores en ayunas) se analizarán 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 asidua. Los valores elevados de los lípidos séricos suelen normalizarse al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y, además, pueden responder a las medidas dietéticas.

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 (ver sección 4.8). 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 enfermedad inflamatoria vesicular (incluyendo ileítis regional) en pacientes sin historia previa de trastornos intestinales. Los pacientes que padezcan diarrea severa (hemorrágica) deberán interrumpir inmediatamente el tratamiento.

### ***Reacciones alérgicas***

Rara vez se han comunicado reacciones anafilácticas; en algunos casos han aparecido tras la aplicación de retinoides tópicos. Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se ha informado de casos serios de vasculitis alérgica, con frecuencia asociada 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.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No debe administrarse vitamina A al mismo tiempo que isotretinoína debido al riesgo de hipervitaminosis A.

Se han descrito casos de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral) tras la administración concomitante de isotretinoína y tetraciclinas. Así pues, debe evitarse la administración simultánea de tetraciclinas (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se debe evitar la administración concomitante de isotretinoína con queratolíticos tópicos o agentes exfoliantes ya que puede incrementar la irritación local (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

**El embarazo representa una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína (ver secciones 4.3 y 4.4 “Plan de Prevención de Embarazos”).**

**Si a pesar de estas cautelas se produce un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes posterior a la finalización del mismo, el riesgo de malformaciones fetales muy severas y graves aumenta considerablemente.**

#### Embarazo

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

Si una mujer tratada con isotretinoína se queda embarazada, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento y la paciente deberá ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología, para su evaluación y consejo.

#### Lactancia

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.

#### Fertilidad

La isotretinoína, en dosis terapéuticas, no altera el número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Flexresan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Durante el tratamiento con isotretinoína se han observado algunos casos de disminución de la visión nocturna que, rara vez, persisten después de finalizar el tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.8). Como algunos de estos casos se han manifestado de forma repentina, hay que advertir a los pacientes de este posible problema y aconsejarles prudencia cuando conduzcan vehículos o utilicen maquinaria.

Muy raramente se han notificado casos de somnolencia, mareos y alteraciones visuales. Se debe informar a los pacientes de que si sufren estos efectos no deben conducir, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad en la que estos síntomas pudieran ponerle a él o a otros en peligro.

#### 4.8. 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 este.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras  $\geq 1/10.000$  a  $> 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy raros (1/10.000)	Raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuencia no conocida*
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección bacteriana por Gram positivas (mucocutánea)				
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Linfadenopatía		Neutropenia	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad			
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Diabetes mellitus, hiperuricemia				

<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones de conducta, trastorno psicótico, suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, comportamiento anormal	Depresión, empeoramiento de la depresión, tendencias agresivas, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia		Cefalea		
<i>Trastornos oculares</i>	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 intracraneal benigna), fotofobia			Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Alteraciones auditivas				
<i>Trastornos vasculares</i>	Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)				
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Broncospasmo (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera		Epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Colitis, ileítis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria				Fisura anal

	intestinal, náuseas, pancreatitis (ver sección 4.4)				
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Hepatitis			Aumento de las transaminasas (ver sección 4.4)	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné fulminante, agravamiento (empeoramiento) del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, panadizos, reacciones de fotosensibilidad, granuloma piogénico, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración	Alopecia		Queilitis, dermatitis, sequedad cutánea, exfoliación localizada, prurito, erupción eritematosa, fragilidad cutánea (riesgo de traumatismo por fricción)	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG).
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artritis, calcinosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis) disminución de la densidad ósea, tendinitis			Artralgias, mialgias, dolor de espalda (sobre todo, entre los adolescentes)	Sacroileítis, uretritis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Glomerulonefritis				Uretritis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar				
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					Disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la libido, ginecomastia,

					sequedad vulvovaginal
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre		Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria	Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad	

\*no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

*La incidencia de las reacciones adversas se calculó a partir de los datos agrupados de los ensayos clínicos, en los que intervinieron 824 pacientes, así como de los datos obtenidos después de la comercialización.*

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de isotretinoína es reducida, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosificación accidental. Las manifestaciones de la intoxicación aguda por vitamina A comprenden cefalea intensa, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito. Los signos y los síntomas de sobredosificación accidental o voluntaria con isotretinoína probablemente se asemejen. En principio, los síntomas deberían ser reversibles y remitir sin necesidad de tratamiento.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados anti-acné para uso sistémico. Retinoides para el tratamiento del acné, código ATC: D10BA01.

#### Mecanismo de acción

Isotretinoína es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína). El mecanismo exacto de acción de isotretinoína todavía no se ha aclarado por completo, pero se sabe que la mejoría del cuadro clínico del acné intenso se acompaña de una supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y de una disminución del tamaño de estas glándulas, comprobada en el estudio histológico. Además, se ha descrito un efecto dérmico antiinflamatorio de isotretinoína.

#### Eficacia clínica y seguridad

La hiperqueratinización del manto epitelial de la unidad pilosebácea determina la descamación de los queratinocitos hacia el conducto y su taponamiento por la queratina y el exceso de sebo. Esto se sigue de la formación de un comedón, y en última instancia, de lesiones inflamatorias. Isotretinoína impide la

proliferación de los sebocitos y, al parecer, actúa sobre el acné reajustando el programa ordenado de diferenciación celular. El sebo es el sustrato principal donde crece *Propionibacterium acnes*, de modo que la disminución de su producción inhibe la colonización bacteriana del conducto.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción gastrointestinal de isotretinoína es variable y guarda relación lineal con la dosis administrada, dentro del intervalo terapéutico. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de isotretinoína, pues no existe ninguna preparación que pueda administrarse por vía intravenosa a la especie humana; sin embargo, la extrapolación de los estudios caninos indica que la biodisponibilidad general es bastante reducida y variable. Si isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.

### Distribución

Isotretinoína se une ampliamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina (99,9%). 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 los tejidos humanos. Las concentraciones epidérmicas de isotretinoína corresponden tan solo 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.

### Biotransformación

Después de la administración oral de isotretinoína aparecen en el plasma tres metabolitos principales: la 4-oxo-isotretinoína, la tretinoína (ácido holo-transretinoico) y la 4-oxo-tretinoína. Estos metabolitos han mostrado actividad biológica en diversos ensayos *in vitro*. En un estudio clínico se ha comprobado que la 4-oxo-isotretinoína contribuye de manera importante a la actividad de isotretinoína (disminución de la tasa de eliminación del sebo pese a no modificar los valores plasmáticos de isotretinoína o de la tretinoína). Otros metabolitos menores son los glucuronatos. El metabolito principal es la 4-oxo-isotretinoína, cuyas concentraciones plasmáticas en la fase de equilibrio resultan 2,5 veces superiores a las del compuesto precursor.

Isotretinoína y tretinoína (ácido holo-transretinoico) se metabolizan (interconvierten) de forma reversible, por lo que el metabolismo de tretinoína está vinculado al de isotretinoína. Se ha calculado que del 20 al 30% de la dosis de isotretinoína se metaboliza por isomerización.

La circulación enterohepática contribuye de manera notable a la farmacocinética humana de isotretinoína. En los estudios de metabolismo *in vitro* se ha demostrado la participación de diversas enzimas del citocromo P450 en la metabolización de isotretinoína hacia la 4-oxoisotretinoína y la tretinoína. No se conoce ninguna isoforma aislada con un papel predominante. Isotretinoína y sus metabolitos no modifican de forma significativa la actividad del citocromo P450.

### Eliminación

Después de la administración oral de isotretinoína radiactiva se han recuperado fracciones aproximadamente equivalentes de la dosis en la orina y en las heces. La semivida de eliminación terminal del fármaco intacto alcanza un valor medio de 19 horas entre los pacientes con acné que reciben isotretinoína por vía oral. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es mayor (valor medio de 29 horas).

Isotretinoína es un retinoide fisiológico; las concentraciones del retinoide endógeno se alcanzan aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con isotretinoína.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

Como isotretinoína está contraindicada para los pacientes con alteraciones de la función hepática, se dispone de muy poca información acerca de la cinética de este medicamento en esta población. La

insuficiencia renal no reduce significativamente la depuración plasmática de isotretinoína ni de la 4-oxo-isotretinoína.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de isotretinoína por vía oral se ha investigado en diversas especies animales. La DL50 se aproxima a 2.000 mg/kg para los conejos, 3.000 mg/kg para los ratones y excede de 4.000 mg/kg para las ratas.

#### Toxicidad crónica

En un estudio de larga duración se aplicaron dosis de isotretinoína de 2, 8 y 32 mg/kg/día a ratas durante 2 años y se observaron manifestaciones de caída parcial del pelo y aumento de los triglicéridos plasmáticos en los grupos de dosificación más alta. El espectro de efectos secundarios de isotretinoína en los roedores se parece mucho al de la vitamina A, pero no incluye la calcificación tisular y orgánica masiva que presentan las ratas tratadas con vitamina A. Isotretinoína no produjo las alteraciones de los hepatocitos que se observan con la vitamina A.

Todos los efectos secundarios del síndrome de hipervitaminosis A revirtieron de forma espontánea tras retirar isotretinoína. De hecho, incluso los animales de experimentación con un mal estado general se recuperaron casi íntegramente al cabo de 1–2 semanas.

#### Teratogenicidad

Como sucede con otros derivados de la vitamina A, isotretinoína resulta teratogena y embriotóxica para los animales de experimentación.

Dado el poder teratogeno de isotretinoína, su administración a las mujeres en edad fértil acarrea secuelas (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

#### Fertilidad

Isotretinoína, en dosis terapéuticas, no altera el número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides ni pone en peligro la formación y el desarrollo del embrión nacido de varones tratados con isotretinoína.

#### Mutagenicidad

En los ensayos *in vitro* o *in vivo* con animales no se ha observado que isotretinoína posea efecto mutágeno o cancerígeno.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Aceite de soja refinado  
Cera amarilla de abeja  
Aceite de soja hidrogenado  
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Glicerol (E422)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Agua purificada

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

36 meses.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio. Cada envase contiene 50 cápsulas.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CENTRUM , S.A.

C/ Sagitario, 14

03006 Alicante (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**FLEXRESAN** 10 mg cápsulas blandas: N° Reg.: 66.160

**FLEXRESAN** 20 mg cápsulas blandas: N° Reg.: 66.159

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 22/junio/2004

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>