VADEMÉCUM
SAVAL

Contenido exclusivo para Profesionales de la Salud habilitados para prescribir y dispensar medicamentos.



www.**saval**corp.com

SAVAL

Siempre junto a ti

Vademecum SAVAL

Indice de productos

AB
AB ANTITUSIVO
ACTAN
ACTAN CD
ADAX
AERO-ITAN
ALERTEX
ALEXIA / ALEXIA FORTE
ALIZON
ALIZON 20
ALTAZINC
AMINTA
AMOVAL
AMOVAL 1 GRAMO
AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000
ANTALIN / ANTALIN FORTE
ANTAXOL
ANTIAX
ARIANA
ATROPINA
BEOF
BEQUIUM
BLAXITEC
BLAXITEC ODT
BLOX
BLOX AM
BLOX-D
BRIMOF
BRINZOF-T
BRONCATOX
BUXON
CALDEVAL
CEFIRAX SAVAL
CELTIUM
CIPRODEX
CIPRODEX OTICO
CIPROVAL
CIPROVAL OFTÁLMICO
CIPROVAL ÓTICO
CLAVINEX DUO CD
CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO FORTE
CLIMAVAL
CLONEX CD
CLORANFENICOL
DASAVAL
DEPRAX
DERMABIOTICO
DERMOSONA
DESPEVAL
DIAREN
DIGENIL
DISOGREL
DOLODROPS
DOLOVERINA
DRONAVAL
DUALTEN
DUOVAL
ECAN-R
ELIXINE
ENALTEN
ENALTEN-D / ENALTEN-DN
ETEROVAL
EUROCOR
EUROCOR AM
EUROCOR D
EUROGESIC
EUROGESIC FORTE
EUROGREL
EUROMICINA
EUROVIR
EUROVIR CREMA
EVOCAZ CD
FIBROLOW LIDOSE
FIBROTINA LIDOSE
FIBROX XR
FINEX
FREMAVAL
FUNGIUM CREMA
GESIX
GINTOL
HEMOVAL
HIALOF HIDRA
HIALOF TH
HIDRIUM
IDON
IPSON / IPSON FORTE
IPSON-D / IPSON-D FORTE
KEVAL
KI-CAB
LATOF
LATOF SP
LATOF-T
LATOF-T SP
LEOVAL
LEOVAL INYECTABLE
LEOVAL SOLUCION
LIFTER
LUDIUM 20 MG
LUDIUM 5 MG
LUKANEX
MENTANIA
MICTIUM
MIGRAX
MOXAVAL
MOXOF
MOXOF D
MUXELIX
MUXOL
NEUROVAL CD
NEURUM CÁPSULAS
NEURUM COMPRIMIDOS
NICODROPS
NICOL
NICOTEARS
NICOTEARS GEL
NIRVAN
NOVOTEARS
NYSKIN
OBEXOL
OFTABIÓTICO
OFTABIÓTICO UNGÜENTO
OFTAFILM
OFTAFILM SP
OFTAGEN
OFTAGEN COMPUESTO
OFTALER
OFTALER FORTE
OFTALIRIO
OFTASONA-N
OFTASONA-P
OFTAVIR
OFTAVITA
OFTIC
OFTOL / OFTOL FORTE
OFTOL PLUS
OLMEVAL
OLMEVAL D
OLOF
OTICUM
PAXON
PERTIUM
PILOCARPINA
PROSTOP-D
PROTIUM - F
PROTIUM - I
PROTIUM - T
PRUVAL
REALTA
REMSIMA
RINOVAL
RIVOXA 10 mg
RIVOXA 15 mg y 20 mg
RULOXAN
RULOXAN SOLUCIÓN ORAL
RUX
RUX EZ
RUX F
RYALTRIS
SALCAL
SAVADEX
SOMNO
SOMNO XR
SUMAVAL
TELLMI
TELLMI AM
TELLMI D
TIOF
TIOF MAX SP
TIOF PLUS
TIOF PLUS SP
TOL 12 FORTE INYECTABLE
TOL 12 ORAL / TOL 12 FORTE
TOL TOTAL JARABE
TRAVOF SP
TRAVOF T SP
TREX / TREX FORTE
TRIM 300
TRIOFENO
TRIOVAL
TRIOVAL DÍA y NOCHE
TRUXIMA
UNDERAN
VALAX
VALAX D
VALAXAM
VALAXAM D
VENLAX
VERTIFIN
VERTIUM
VITAYDE-C
XOLOF
XOLOF-D
ZAFIN
ZIVAL
ZIVAL SOLUCIÓN
ZODOL GOTAS
ZOMEL
ZOMEL HP

AB

Antiséptico bucofaríngeo



Descripcion:

AB contiene clorhexidina, un antiséptico bucofaríngeo

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Clorhexidina clorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 12 comprimidos masticables

Propiedades Farmacológicas:

Clorhexidina es un antiséptico tópico, que presenta una eficaz actividad antimicrobiana especialmente útil en la cavidad bucofaríngea. Luego de la ingestión oral, clorhexidina es escasamente absorbida en el tracto gastrointestinal.

Indicaciones:

Infecciones bucofaríngeas leves, estomatitis, glositis, gingivitis y faringitis. Procesos inflamatorios de origen dentario; pre y post-operatorio odontológico. Antiséptico de la boca y garganta, orofaringe, vestíbulo superior de la boca, amígdalas, membrana mucosa bucal, región sublingual, paladar.

Posología y Administración:

Disolver lentamente en la boca 1 comprimido cada 4 horas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la droga.

Reacciones Adversas:

No se han observado reacciones adversas serias, asociadas con el uso de clorhexidina en la via bucofaringea.

Precauciones y Advertencias:

Precaución en pacientes que presentan hipersensibilidad a clorhexidina.

Interacciones:

No se han descrito.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 30°C. Protegido de la luz y humedad .

AB ANTITUSIVO

Antiséptico bucofaríngeo / Antitusivo



Descripcion:

AB Antitusivo contiene clorhexidina y noscapina, un antiséptico bucofaríngeo - antitusivo

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Clorhexidina clorhidrato 5 mg
Noscapina 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 12 comprimidos masticables

Propiedades Farmacológicas:

Clorhexidina es un antiséptico, que presenta una eficaz actividad antimicrobiana especialmente útil en la cavidad bucofaríngea. Luego de la ingestión oral, clorhexidina es escasamente absorbida en el tracto gastrointestinal. Noscapina es un antitusivo de acción central, que en conjunto con clorhexidina proporciona un efecto antiséptico y antitusivo, útil en el alivio de tos producida por irritación de la faringe.

Indicaciones:

Tos asociada a: infecciones bucofaríngeas leves, estomatitis, glositis, gingivitis y faringitis. Tratamiento sintomático de la tos, en caso de laringitis, faringitis y traqueitis. Antiséptico de la boca y garganta y antitusígeno para el alivio de la tos que generalmente acompaña a la laringitis, faringitis y traqueitis.

Posología y Administración:

Disolver lentamente en la boca 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos.

Reacciones Adversas:

En forma aislada puede producirse un aumento en el manchado de los dientes y una alteración en la percepción del gusto.

Precauciones y Advertencias:

Precaución en pacientes que presentan hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Interacciones:

No debe usarse en forma concomitante con agentes aniónicos.

Sobredosificación:

Irritación gastrointestinal, náuseas y vómitos.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

ACTAN

Antidepresivo



Bibliografia:

1.- Ficha técnica y prospecto del producto Fluoxetina 20 mg cápsulas duras publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2021.

2.- Ficha técnica y prospecto del producto Fluoxetina 20 mg comprimidos dispersables publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2021.

3.- Ficha técnica producto Fluoxetina cápsulas publicado por la FDA. Revisión: Abril 2020.

Descripcion:

ACTAN contienen fluoxetina, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, de uso oral.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fluoxetina clorhidrato 20 mg.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Actan: Estuches con 30 y 60 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, código ATC: N06AB03.

Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y esto probablemente responde a su mecanismo de acción. Fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores tales como 1-, 2-, y -adrenérgicos; serotoninergicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1; muscarínicos; y receptores GABA.
Episodios depresivos mayores:
Los ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos mayores se han llevado a cabo frente a placebo y a un comparador activo. Fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectivo que placebo, empleando como medida la escala de Hamiltom para la depresión (HAM-D). En estos estudios, fluoxetina tuvo una tasa de respuesta y remisión significativamente superior (determinado por una disminución del 50% en la escala de HAM-D), comparado con placebo.

Dosis Respuesta:
En los estudios a dosis fija en pacientes con depresión mayor, se obtiene una curva dosis respuesta plana, lo cual no sugiere ventajas a la hora de utilizar dosis mayores que las recomendadas en términos de eficacia. Sin

embargo, en la práctica clínica se ha visto que un aumento de la dosis puede ser beneficioso en algunos pacientes.

Trastorno Obsesivo-compulsivo:
En ensayos de corto plazo (por debajo de las 24 semanas), fluoxetina mostró ser significativamente más efectiva que placebo. Se obtuvo una respuesta terapéutica con dosis de 20 mg/día, aunque dosis más altas (40 o 60 mg/día) mostraron un mayor índice de respuesta. No se ha demostrado la eficacia en ensayos a largo plazo (las fases de extensión
de tres estudios a corto plazo y un estudio de prevención de recaídas).

Bulimia nerviosa: En ensayos a corto plazo (por debajo de 16 semanas), con pacientes ambulatorios que cumplían los criterios de DSM-III-R para la bulimia nerviosa, la dosis de fluoxetina 60 mg/día mostró ser significativamente más efectiva que placebo en la reducción de los atracones y las purgas.
No obstante, no se puede obtener una conclusión sobre la eficacia a largo plazo.

Se realizaron dos estudios controlados con placebo en pacientes diagnosticadas de trastorno disfórico premenstrual de acuerdo al criterio diagnostico de DSM-IV. Las pacientes fueron incluidas si sus síntomas tenían la suficiente gravedad para dificultar su funcionamiento social y laboral y las relaciones con otras personas. Las pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales fueron excluidas. En el primer estudio, que incluye una dosis continua de 20 mg diarios durante 6 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (irritabilidad, ansiedad y disforia). En el segundo estudio, que incluye dosificación intermitente durante la fase luteínica (20 mg diariamente durante 14 días) durante 3 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (Daily Record of Severity of Problems score). No obstante, no se pueden obtener conclusiones sobre eficacia y duración del tratamiento de estos estudios.

Episodio depresivo mayor (niños y adolescentes):
Se realizaron ensayos clínicos frente a placebo en niños mayores de 8 años y adolescentes. Fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en dos ensayos pivotales a corto plazo, la eficacia fue medida como la reducción en la puntuación total de la escala de Valoración de la Depresión en Niños (CDRS-R) y de la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global CGI-I. En ambos estudios los pacientes cumplían los criterios para Episodio Depresivo Mayor de grave a moderado (DSM-III o DSM-IV) en tres evaluaciones diferentes realizadas por psiquiatras infantiles.

La eficacia de los estudios de fluoxetina podría depender de la inclusión en los estudios de una población de pacientes selectiva (una que en un periodo de 3 a 5 semanas no se ha recuperado espontáneamente y cuya depresión persistió en la circunstancia de un cuidado considerable). Sólo hay datos limitados con respecto a la seguridad y eficacia tras 9 semanas. En general, la evidencia de la eficacia de fluoxetina fue sólo modesta. La tasa de respuesta (definida como un descenso del 30% en la puntuación de CDRS-R) demostró una diferencia estadísticamente significativa en uno de los dos ensayos pivotales (58% para fluoxetina versus 32% para placebo, P=0,013 y 65% para fluoxetina versus 54% para placebo, P=0,093). En ambos estudios el cambio medio desde la línea de base al punto final en el total de la escala CDRS-R fue de 20 para fluoxetina versus 11 para placebo, P=0,002 y 22 para fluoxetina versus 15 para placebo, P<0,001.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Absorción
Fluoxetina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por el consumo de alimentos.

Distribución
Fluoxetina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95%) y se distribuye ampliamente (volumen de distribución: 20 - 40 l/kg). Las concentraciones plasmáticas de equilibrio se alcanzan después de la dosificación durante varias semanas. Las concentraciones plasmáticas de equilibrio después de una dosificación prolongada son similares a las concentraciones observadas de la 4ª a la 5ª semana.

Metabolismo o Biotransformación
Fluoxetina tiene un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima generalmente se alcanza de las 6 a las 8 horas después de la administración. Fluoxetina se metaboliza ampliamente por la enzima polimórfica CYP2D6. Fluoxetina se metaboliza fundamentalmente por el hígado a su metabolito activo, norfluoxetina (demetilfluoxetina) mediante desmetilación.

Eliminación
La vida media de eliminación de fluoxetina es de 4 a 6 días y de norfluoxetina de 4 a 16 días. Estas largas vidas medias son las responsables de la permanencia del medicamento durante 5-6 semanas después de la interrupción del tratamiento. La excreción es fundamentalmente (alrededor del 60%) renal. Fluoxetina se excreta por la leche materna.

Poblaciones de riesgo
• Ancianos: Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en ancianos sanos cuando se comparan con personas más jóvenes.
• Niños y adolescentes: La concentración media de fluoxetina en niños es aproximadamente el doble de la observada en adolescentes y la concentración media de norfluoxetina es aproximadamente 1,5 veces mayor. La concentración plasmática en el estado de equilibrio
depende del peso corporal y es mayor en niños de menor peso. Como con los adultos, fluoxetina y norfluoxetina se acumularon extensamente tras múltiples dosis orales; las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.
• Insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática (cirrosis hepática), la vida media de fluoxetina y norfluoxetina se incrementó en 7 y 12 días, respectivamente. Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente.
• Insuficiencia renal: Después de la administración de una dosis única de fluoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o completa (anuria), los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados cuando se compararon con voluntarios sanos. No obstante, después de una administración repetida, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
No hay evidencia de carcinogénesis o mutagenicidad in vitro o en estudios con animales.
En un estudio toxicológico con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/día de hidrocloruro de fluoxetina en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/día) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la musculatura esquelética, necrosis y regeneración.
Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos. Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 3 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,04 a 0,5 veces (fluoxetina) y 0,3 a 2,1 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación de huesos. Este hallazgo parece ser avalado por los hallazgos clínicos. No se ha establecido todavía la reversibilidad de este efecto.

Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días postnatales del 4 al 21) ha demostrado que la inhibición de los trasportadores de serotonina tiene efectos a largo plazo en el comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

En estudios con animales adultos:
En un estudio de reproducción en la 2ª generación de ratas, la fluoxetina no produjo efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad de las ratas, no fue teratogénico y no afectó el crecimiento, el desarrollo ni los parámetros reproductivos de las crías. Las concentraciones de dosis administradas en dieta fueron aproximadamente equivalentes a 1,5, 3,9 y 9,7 mg de fluoxetina/Kg de peso corporal. Los ratones machos tratados diariamente durante 3 meses con fluoxetina en la dieta con una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/Kg mostraron una disminución en el peso de los testículos e hipoespermatogénesis. Sin embargo, se observó que este nivel de dosis excedió la dosis máxima tolerada (MTD) como señales significativas de toxicidad.

Indicaciones:

Fluoxetina clorhidrato está indicado para el tratamiento agudo y de mantención de la depresión asociada o no con ansiedad; para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo en adultos y niños a partir de 8 años de edad; para el tratamiento del desorden disfórico premenstrual. Indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de la ingesta excesiva de alimentos, la provocación del vómito y el uso de laxantes en pacientes con bulimia nerviosa.

Posología y Administración:

Para administración oral.

Depresión:
Adultos y ancianos: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología se debe revisar y ajustar, en caso de que ser necesario, en las 3 a 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Aunque existe un incremento potencial de efectos indeseados a dosis mayores, en algunos pacientes con insuficiente respuesta a 20 mg, la dosis puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 60 mg. Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener a los pacientes con la menor dosis efectiva posible.
Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo de tiempo de al menos 6 meses para asegurar que estén libres de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo:
Adultos y ancianos: La dosis recomendada es entre 20 y 60 mg diarios. En algunos pacientes, si tras dos semanas la respuesta a 20 mg es insuficiente, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 60 mg aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas.
Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina., es razonable mantener el tratamiento más allá de 10 semanas en aquellos pacientes que han respondido a la terapia. Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. La necesidad del tratamiento se debe reevaluar periódicamente.
Algunos especialistas abogan por la psicoterapia conductista concomitante en aquellos pacientes con buena respuesta farmacológica. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 24 semanas) en el TOC.

Bulimia nerviosa:
Adultos y ancianos: Se recomienda una dosis de 60 mg/día. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 3 meses) en la bulimia nerviosa. En algunos pacientes puede ser aconsejable una titulación durante varios días hasta alcanzar la dosis objetivo.

Desorden disfórico premenstrual: La dosis recomendada es de 20 mg/día administrados de forma contínua (todos los días del ciclo menstrual) o intermitente (partiendo 14 días antes del día de inicio previsto de la menstruación hasta el primer día de la menstruación y repitiendo con cada nuevo ciclo). La pauta de dosificación debe ser determinada por el médico basándose en las características individuales del paciente.

Ajuste de dosis en adultos-Todas las indicaciones: La dosis recomendada se puede aumentar o disminuir. No se han evaluado sistemáticamente dosis por encima de 80 mg/día.

Cuando se suspende la administración, el principio activo permanecerá en el organismo durante semanas. Esto se debe tener en cuenta al iniciar o interrumpir el tratamiento.

Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodios depresivos de moderados a graves): El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día. Los ajustes de dosis deberán realizarse cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente con la menor dosis efectiva.
Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta en 20 mg /día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias mayores de 20 mg es mínima. Solamente hay datos limitados de tratamientos que hayan durado más allá de las nueve semanas.

Niños con bajo peso: Debido a los altos niveles plasmáticos de fluoxetina en los niños de bajo peso, el efecto terapéutico podría alcanzarse con dosis más bajas.

Se deberá reevaluar la necesidad del tratamiento después de 6 meses para aquellos pacientes pediátricos que respondan al tratamiento. Si no se alcanza el beneficio clínico en 9 semanas, el tratamiento deberá reconsiderarse.

Ancianos: Se recomienda precaución al incrementar la posología. La dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg
Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej. 20 mg cada dos días) en pacientes con alteración hepática o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar potencialmente con fluoxetina.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina: Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluoxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de cómo mínimo una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: Se han comunicado reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), y en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con un ISRS y lo han comenzado con un IMAO. El tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO irreversible y el día después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO-A reversible.
Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede asemejarse y ser diagnosticado como síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.
Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO. Si fluoxetina se ha prescrito como tratamiento crónico y/o a una dosis más alta, se debe considerar un intervalo mayor.
No se recomienda la combinación de fluoxetina con un IMAO reversible (p. ej. Moclobemida). El tratamiento con fluoxetina se puede iniciar el día después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible.

Carcinogenesis:

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
No hay evidencia de carcinogénesis o mutagenicidad in vitro o en estudios con animales.
En un estudio toxicológico con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/dia de hidrocloruro de fluoxetina en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/dia) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la músculatura esquelética, necrosis y regeneración.

Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos. Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 3 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,04 a 0,5 veces (fluoxetina) y 0,3 a 2,1 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación de huesos. Este hallazgo parece ser avalado por los hallazgos clínicos. No se ha establecido todavía la reversibilidad de este efecto. Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días postnatales del 4 al 21) ha demostrado que la inhibición de los trasportadores de serotonina tiene efectos a largo plazo en el comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas pueden disminuir en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado y no conducen generalmente a la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros ISRS se han observado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones generalizadas: Hipersensibilidad (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema), escalofríos, síndrome serotoninérgico, fotosensibilidad, muy raramente necrolísis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Aparato digestivo: trastornos gastrointestinales (p.ej. diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, disfagia, alteración del sentido del gusto), sequedad de boca. Se han comunicado, raramente tests anormales de función hepática. Casos muy raros de hepatitis idiosincrásica.

Sistema nervioso: Dolor de cabeza, alteraciones en el sueño (p.ej. sueños anormales, insomnio), mareos, anorexia, fatiga (p.ej. somnolencia, sopor), euforia, movimientos anormales transitorios (p.ej. espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonía), convulsiones y en raras ocasiones inquietud psicomotora/acatisia. Alucinaciones, reacciones maníacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (p.ej. nerviosismo), dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (p.ej. despersonalización), ataques de pánico, comportamientos y pensamientos suicidas (estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente), muy raramente síndrome serotoninérgico.
Trastornos psiquiátricos: Con frecuencia no conocida se han comunicado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con fluoxetina o poco después de la interrupción del tratamiento.

Aparato urogenital: Retención urinaria, polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor: Disfunción sexual (retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia), priapismo, galactorrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: hemorragia posparto*; frecuencia no conocida
* Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Fracturas óseas.
Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Otros: Alopecia, bostezo, visión anormal (p.ej. visión borrosa, midriasis), sudores, vasodilatación, artralgia, mialgia, hipotensión postural, equimosis. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas o mucosas), acne, eczema.

Hiponatremia: Se ha comunicado raramente hiponatremia (incluyendo niveles séricos de sodio por debajo de 110 mmol/l) que pareció ser reversible al interrumpir el tratamiento con fluoxetina. Algunos casos pudieron ser debidos al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes se asociaron a personas mayores y a pacientes en tratamientos con diuréticos o con depleción de volumen.

Aparato respiratorio: Faringitis, asma, disnea. Se han comunicado raramente alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis). La disnea puede ser el único síntoma precedente.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina: La interrupción del tratamiento con fluoxetina frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente comunicadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza. Generalmente, estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con fluoxetina, se realice una reducción gradual de la dosis.

Niños y adolescentes: En ensayos clínicos pediátricos los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad se observaron con más frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo.

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad de fluoxetina en tratamientos crónicos de más de 19 semanas. En ensayos clínicos pediátricos fueron notificadas reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía (2,6% de los pacientes tratados con fluoxetina frente a 0% en el grupo control tratado con placebo), llevando a la discontinuación en la mayoría de los casos. Estos pacientes no tenían episodios previos de manía/hipomanía.

Después de 19 semanas de tratamiento, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico ganaron una media de 1,1 cm menos en altura (p=0,004) y 1,1 kg menos en peso (p=0,008) que los pacientes tratados con placebo. Se han notificado también casos aislados de retraso en el crecimiento en el uso clínico.

Han sido notificados de la experiencia clínica en pediatría casos aislados de efectos adversos indicando potencialmente un retraso en la maduración sexual o disfunción sexual.

En los ensayos clínicos en pediatría, se ha asociado el tratamiento con fluoxetina con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina.

Precauciones y Advertencias:

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:
Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina sólo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no deberá ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual.
En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptura de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).
Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.
Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas, se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.
Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración Se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina. No se ha establecido si hay efecto en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad. Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal durante y después del tratamiento con fluoxetina.
Si cualquiera de ellos está disminuido se deberá considerar el consultar a un pediatra.
En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía. Por lo tanto se recomienda hacer un seguimiento regular sobre la aparición de manía/hipomanía. Se debe discontinuar el tratamiento con fluoxetina si el paciente entra en una fase maníaca. Es importante que el médico prescriptor discuta cuidadosamente con el niño/joven y/o sus padres los riesgos y beneficios del tratamiento.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas: Se han comunicado casos de erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves (afectando a la piel, los riñones, el hígado, o los pulmones). Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina cuando aparezca una erupción cutánea u otra reacción alérgica para las cuales no se pueda encontrar otra etiología.

Convulsiones: Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, como con otros antidepresivos, fluoxetina se debe introducir con precaución en pacientes con historial de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o que experimente un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Fluoxetina se debe evitar en pacientes con historia de trastornos convulsivos inestables/epilepsia y debe realizarse un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con epilepsia controlada.

Manía: Los antidepresivos se deben utilizar con precaución en pacientes con historial de manía/ hipomanía. Como con otros antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina de debe interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maníaca.

Función hepática/renal: fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja (p.ej. dosis a días alternos) en pacientes con disfunción hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) que necesitaban diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Enfermedad cardíaca: No se observaron anormalidades de conducción que dieran lugar a bloqueo cardíaco en el electrocardiograma de 312 pacientes que recibieron fluoxetina en ensayos clínicos doble ciego. No obstante, la experiencia clínica en enfermedades cardíacas agudas es limitada, por lo que se aconseja precaución en su uso.

Pérdida de peso: Los pacientes en tratamiento con fluoxetina pueden experimentar pérdida de peso que normalmente es proporcional al peso basal.

Diabetes: En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Ha aparecido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia al interrumpir el tratamiento. Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/o antidiabéticos orales.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:
La depresión está asociada con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. Puesto que dicha mejoría puede no tener lugar durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que dicha mejoría se produzca. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe fluoxetina pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben por tanto considerarse cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquéllos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados

con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados de la necesidad de controlar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

Acatisia/Inquietud psicomotora: El uso de fluoxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS: Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente un 60% de los pacientes en ambos grupos, el de fluoxetina y el de placebo. De estos efectos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron de índole grave.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de fluoxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo de una a dos semanas cuando se discontinúe el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Hemorragia: Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha comunicado como acontecimiento infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos triciclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos.

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

Disfunción sexual: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Hierba de San Juan: Se puede producir un incremento de los efectos serotoninérgicos, como el síndrome serotoninérgico, cuando se utilizan conjuntamente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que potencialmente amenazan la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de síntomas como

hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma.) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Vida media: La larga vida media de eliminación de fluoxetina y norfluoxetina se debe tener en cuenta al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas del medicamento (p.ej., al cambiar de fluoxetina a otro antidepresivo).

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: (ver Contraindicaciones).

Combinaciones no recomendadas:
IMAO-A (ver Contraindicaciones).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:
IMAO-B (selegilina): riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda seguimiento clínico.

Fenitoína: Se han observado cambios en los niveles sanguíneos al combinarla con fluoxetina. En algunos casos se han presentado manifestaciones de toxicidad. Se deben considerar esquemas de dosis de tratamiento conservador del medicamento concomitante y realizar constante seguimiento del estado clínico del paciente.

Medicamentos serotoninérgicos: La administración conjunta con otros medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, triptanos) puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso con triptanos conlleva el riesgo adicional de vasoconstricción coronaria e hipertensión.

Litio y triptófano: Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se ha administrado conjuntamente ISRS con litio o triptófano, por ello, el uso conjunto de fluoxetina con este tipo de productos debe hacerse con precaución. Se debe hacer un seguimiento clínico más frecuente y estrecho cuando se utiliza fluoxetina en combinación con litio.

Isoenzima CYP2D6: Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (al igual que los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos selectivos de serotonina) involucra al sistema de enzimas hepáticas del citocromo CYP2D6, los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas. El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados predominantemente por este isoenzima, los cuales tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, encainida, carbamazepina, y antidepresivos tricíclicos), debe ser iniciado o ajustado al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

Anticoagulantes orales: Se han notificado infrecuentemente alteraciones en la coagulación (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos), sin un patrón consistente, pero que incluyen incremento en el sangrado, cuando fluoxetina es administrada conjuntamente con anticoagulantes orales. Los pacientes en tratamiento con warfarina deben recibir un cuidadoso seguimiento de la coagulación al iniciar o finalizar el tratamiento con fluoxetina.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Alcohol: En estudios formales no se encontró incremento en los niveles de alcohol en sangre ni aumento de los efectos del alcohol. Sin embargo, la combinación de ISRS y alcohol no es aconsejable.

Hierba de San Juan: Al igual que con otros ISRS, pueden producirse interacciones farmacodinámicas entre fluoxetina y la preparación fitoterápica de la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) que pueden dar lugar a un incremento de las reacciones adversas.

Prolongación del intervalo QT: No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre fluoxetina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.
Un efecto aditivo de fluoxetina y estos medicamentos no puede ser excluido. Por tanto, se debe utilizar con precaución la administración conjunta de fluoxetina con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y II, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol),

antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ejemplo espacfloxacino, moxifloxacino, eritromicina intravenosa, pentamidina), tratamiento contra la malaria en particular halofantrina, algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Advertencia de excipientes
ACTAN® Cápsulas 20 mg: contiene tartrazina y colorante Rojo FD&C N°40: puede provocar reacciones de tipo alérgico. ACTAN® Cápsulas 20 mg: contiene lactosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/o ciertas habilidades. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan una certeza razonable de que sus habilidades no se ven afectadas.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: Datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma. Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares asociados al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo. El mecanismo por el que se producen es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de que un neonato sufra una alteración cardiovascular tras la exposición materna a fluoxetina es del orden de 2/100 comparado con una tasa esperada para estos defectos en la población general de aproximadamente 1/100.
Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 o 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos.
También se debe tener precaución durante la última etapa del embarazo o justo antes del parto ya que se han comunicado los siguientes efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir. Estos síntomas pueden indicar tanto efectos serotoninérgicos como síndrome de retirada. El inicio y la duración de estos síntomas puede estar relacionado con la larga vida media de la fluoxetina (4 a 6 días) y de su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).
Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto.

Lactancia: Se sabe que fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina, se excretan en la leche materna. Se han comunicado reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna. Si el tratamiento con fluoxetina se considera necesario, se debe considerar la interrupción de la lactancia materna; no obstante, si se continúa con la lactancia, se debería prescribir la menor dosis efectiva de fluoxetina.

Interacciones:

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Vida media: La larga vida media de eliminación de fluoxetina y norfluoxetina se debe tener en cuenta al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas del medicamento (p.ej., al cambiar de fluoxetina a otro antidepresivo).

Inhibidores de la Monoaminooxidasa:
Combinaciones contraindicadas: IMAO, existe riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda seguimiento clínico si se llega a administrar fluoxetina con algún IMAO.

Unión a proteínas: Debido a que la fluoxetina se une firmemente a las proteínas plasmáticas, la administración de

fluoxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se une fuertemente a las proteínas (por ejemplo: warfarina, digitoxina) puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos.

Anticonvulsivantes: Se han observado cambios en los niveles sanguíneos al combinar fenitoina o carbamazepina con fluoxetina. En algunos casos se han presentado manifestaciones de toxicidad. Se deben considerar esquemas de dosis de tratamiento conservador del medicamento concomitante y realizar constante seguimiento del estado clínico del paciente.

Medicamentos serotoninérgicos: La administración conjunta con otros medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, triptanos) puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso con triptanos conlleva el riesgo adicional de vasoconstricción coronaria e hipertensión.

Litio y triptófano: Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se ha administrado conjuntamente ISRS con litio o triptófano, por ello, el uso conjunto de fluoxetina con este tipo de productos debe hacerse con precaución. Se debe hacer un seguimiento clínico más frecuente y estrecho cuando se utiliza fluoxetina en combinación con litio.

Isoenzima CYP2D6: Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (al igual que los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos selectivos de serotonina) involucra al sistema de enzimas hepáticas del citocromo CYP2D6, los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas. El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados predominantemente por este isoenzima, los cuales tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, encainida, carbamazepina, y antidepresivos tricíclicos), debe ser iniciado o ajustado al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

La fluoxetina también inhibe las isoenzimas CYP3A, CYP2C9 y la CYP2C19 por lo tanto deberían considerarse posibles interacciones con medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas como por ejemplo nifedipino (CYP3A), diclofenaco (CYP2C9) y omeprazol (CYP2C19).

Anticoagulantes orales: Se han notificado infrecuentemente alteraciones en la coagulación (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos), sin un patrón consistente, pero que incluyen incremento en el sangrado, cuando fluoxetina es administrada conjuntamente con anticoagulantes orales. Los pacientes en tratamiento con warfarina deben recibir un cuidadoso seguimiento de la coagulación al iniciar o finalizar el tratamiento con fluoxetina.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Alcohol: En estudios formales no se encontró incremento en los niveles de alcohol en sangre ni aumento de los efectos del alcohol. Sin embargo la combinación de ISRS y alcohol no es aconsejable.

Hierba de San Juan: Al igual que con otros ISRS, pueden producirse interacciones farmacodinámicas entre fluoxetina y la preparación fitoterápica de la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) que pueden dar lugar a un incremento de las reacciones adversas.

Antidepresivos tricíclicos (ATCs): Las concentraciones plasmáticas de algunos ATCs (imipramina, desipramina) y/o sus metabolitos activos pueden incrementarse de 2 a 10 veces cuando son usados con o dentro de las 3 ó más semanas después de la descontinuación de la fluoxetina; si estos medicamentos han de administrarse concurrentemente o si la terapia con ATCs ha de iniciarse poco después de la descontinuación de la fluoxetina, las dosis iníciales de ATCs deben reducirse y las concentraciones plasmáticas de ATC deben ser monitoreadas.

Depuración de Diazepam. En algunos pacientes la vida media del diazepam administrado en forma concomitante puede hallarse prolongada.

Medicamentos con acción a nivel del Sistema Nervioso Central: El riesgo de usar fluoxetina en combinación con otros medicamentos activos a nivel del SNC no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se recomienda tener cuidado al administrar fluoxetina en forma concomitante con dichos medicamentos. En la evaluación de casos individuales, se recomienda usar dosis iniciales menores del medicamento concomitante, usar esquemas conservadores de titulación y monitoreo de la condición clínica.

Ciproheptadina: La Ciproheptadina puede revertir los efectos terapéuticos de la fluoxetina.

Drogas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4: Estudios indican que la magnitud de la inhibición de la actividad de la CYP3A4 por la fluoxetina no parece ser de significancia clínica.

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINES, Aspirina, Warfarina, etc): La liberación de la Serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Dichos estudios también han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) o Aspirina potencian el riesgo de sangrado (ver Precauciones).

Discontinuación del Tratamiento: Ha habido reportes de eventos adversos ocurridos luego de la discontinuación, particularmente abrupta, del tratamiento con inhibidores de la recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina. Dichos eventos adversos incluyen: humor disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, disturbios sensoriales (por ejemplo parestesias tales como sensaciones de schock eléctrico) ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible.

Un estudio, que comparó los resultados de los embarazos entre mujeres que tomaron fluoxetina solo durante el primer y segundo trimestre del embarazo y aquellas que tomaron fluoxetina durante el tercer trimestre del mismo, encontró un aumento del riesgo de tener un parto prematuro o una pobre adaptación del neonato -incluyendo dificultades respiratorias, cianosis y nerviosismo- en aquellos neonatos que habían estado expuestos durante el tercer trimestre del embarazo.

Sobredosificación:

Normalmente los casos de sobredosis en pacientes que tomaron sólo fluoxetina tienen un curso moderado. Los síntomas de sobredosis incluyeron náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular desde arritmias asintomáticas hasta paro cardíaco, disfunción pulmonar y signos de alteración del SNC desde la excitación al coma. Los casos fatales atribuidos a una sobredosis en pacientes que tomaron sólo fluoxetina han sido extremadamente raros. Se recomienda monitorizar los signos cardíacos y vitales, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No se conoce antídoto específico.

Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean beneficiosas. El carbón activado, que puede ser usado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico. Al manejar una sobredosis hay que considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados. Puede ser necesario aumentar el tiempo de observación clínica en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de antidepresivos triciclícos y que están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina.

Almacenaje:

Conservar fluoxetina a temperatura inferiores a las indicadas en el rotulo.

ACTAN CD

Antidepresivo



Bibliografia:

1.- Ficha técnica y prospecto del producto Fluoxetina 20 mg cápsulas duras publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2021.

2.- Ficha técnica y prospecto del producto Fluoxetina 20 mg comprimidos dispersables publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2021.

3.- Ficha técnica producto Fluoxetina cápsulas publicado por la FDA. Revisión: Abril 2020.

Descripcion:

ACTAN CD contienen fluoxetina, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, de uso oral.

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Fluoxetina clorhidrato 20 mg.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Actan CD: Estuche con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, código ATC: N06AB03.

Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y esto probablemente responde a su mecanismo de acción. Fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores tales como 1-, 2-, y -adrenérgicos; serotoninergicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1; muscarínicos; y receptores GABA.

Episodios depresivos mayores:
Los ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos mayores se han llevado a cabo frente a placebo y a un comparador activo. Fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectivo que placebo, empleando como medida la escala de Hamiltom para la depresión (HAM-D). En estos estudios, fluoxetina tuvo una tasa de respuesta y remisión significativamente superior (determinado por una disminución del 50% en la escala de HAM-D), comparado con placebo.

Dosis Respuesta:

En los estudios a dosis fija en pacientes con depresión mayor, se obtiene una curva dosis respuesta plana, lo cual no sugiere ventajas a la hora de utilizar dosis mayores que las recomendadas en términos de eficacia. Sin embargo, en la práctica clínica se ha visto que un aumento de la dosis puede ser beneficioso en algunos pacientes.

Trastorno Obsesivo-compulsivo:
En ensayos de corto plazo (por debajo de las 24 semanas), fluoxetina mostró ser significativamente más efectiva que placebo. Se obtuvo una respuesta terapéutica con dosis de 20 mg/día, aunque dosis más altas (40 o 60 mg/día) mostraron un mayor índice de respuesta. No se ha demostrado la eficacia en ensayos a largo plazo (las fases de extensión de tres estudios a corto plazo y un estudio de prevención de recaídas).

Bulimia nerviosa: En ensayos a corto plazo (por debajo de 16 semanas), con pacientes ambulatorios que cumplían los criterios de DSM-III-R para la bulimia nerviosa, la dosis de fluoxetina 60 mg/día mostró ser significativamente más efectiva que placebo en la reducción de los atracones y las purgas.
No obstante, no se puede obtener una conclusión sobre la eficacia a largo plazo.

Se realizaron dos estudios controlados con placebo en pacientes diagnosticadas de trastorno disfórico premenstrual de acuerdo al criterio diagnostico de DSM-IV. Las pacientes fueron incluidas si sus síntomas tenían la suficiente gravedad para dificultar su funcionamiento social y laboral y las relaciones con otras personas. Las pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales fueron excluidas. En el primer estudio, que incluye una dosis continua de 20 mg diarios durante 6 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (irritabilidad, ansiedad y disforia). En el segundo estudio, que incluye dosificación intermitente durante la fase luteínica (20 mg diariamente durante 14 días) durante 3 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (Daily Record of Severity of Problems score). No obstante, no se pueden obtener conclusiones sobre eficacia y duración del tratamiento de estos estudios.

Episodio depresivo mayor (niños y adolescentes):
Se realizaron ensayos clínicos frente a placebo en niños mayores de 8 años y adolescentes. Fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en dos ensayos pivotales a corto plazo, la eficacia fue medida como la reducción en la puntuación total de la escala de Valoración de la Depresión en Niños (CDRS-R) y de la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global CGI-I. En ambos estudios los pacientes cumplían los criterios para Episodio Depresivo Mayor de grave a moderado (DSM-III o DSM-IV) en tres evaluaciones diferentes realizadas por psiquiatras infantiles.

La eficacia de los estudios de fluoxetina podría depender de la inclusión en los estudios de una población de pacientes selectiva (una que en un periodo de 3 a 5 semanas no se ha recuperado espontáneamente y cuya depresión persistió en la circunstancia de un cuidado considerable). Sólo hay datos limitados con respecto a la seguridad y eficacia tras 9 semanas. En general, la evidencia de la eficacia de fluoxetina fue sólo modesta. La tasa de respuesta (definida como un descenso del 30% en la puntuación de CDRS-R) demostró una diferencia estadísticamente significativa en uno de los dos ensayos pivotales (58% para fluoxetina versus 32% para placebo, P=0,013 y 65% para fluoxetina versus 54% para placebo, P=0,093). En ambos estudios el cambio medio desde la línea de base al punto final en el total de la escala CDRS-R fue de 20 para fluoxetina versus 11 para placebo, P=0,002 y 22 para fluoxetina versus 15 para placebo, P<0,001.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Absorción:
Fluoxetina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por el consumo de alimentos.

Distribución:
Fluoxetina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95%) y se distribuye ampliamente (volumen de distribución: 20 - 40 l/kg). Las concentraciones plasmáticas de equilibrio se alcanzan después de la dosificación durante varias semanas. Las concentraciones plasmáticas de equilibrio después de una dosificación prolongada son similares a las concentraciones observadas de la 4ª a la 5ª semana.

Metabolismo o Biotransformación:
Fluoxetina tiene un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima generalmente se alcanza de las 6 a las 8 horas después de la administración. Fluoxetina se metaboliza ampliamente por la enzima polimórfica CYP2D6. Fluoxetina se metaboliza fundamentalmente por el hígado a su metabolito activo, norfluoxetina (demetilfluoxetina) mediante desmetilación.

Eliminación:
La vida media de eliminación de fluoxetina es de 4 a 6 días y de norfluoxetina de 4 a 16 días. Estas largas vidas medias son las responsables de la permanencia del medicamento durante 5-6 semanas después de la interrupción del tratamiento. La excreción es fundamentalmente (alrededor del 60%) renal. Fluoxetina se excreta por la leche materna.

Poblaciones de riesgo
• Ancianos: Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en ancianos sanos cuando se comparan con personas más jóvenes.
• Niños y adolescentes: La concentración media de fluoxetina en niños es aproximadamente el doble de la observada en adolescentes y la concentración media de norfluoxetina es aproximadamente 1,5 veces mayor. La concentración plasmática en el estado de equilibrio
depende del peso corporal y es mayor en niños de menor peso. Como con los adultos, fluoxetina y norfluoxetina se acumularon extensamente tras múltiples dosis orales; las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.
• Insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática (cirrosis hepática), la vida media de fluoxetina y norfluoxetina se incrementó en 7 y 12 días, respectivamente. Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente.
• Insuficiencia renal: Después de la administración de una dosis única de fluoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o completa (anuria), los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados cuando se compararon con voluntarios sanos. No obstante, después de una administración repetida, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
No hay evidencia de carcinogénesis o mutagenicidad in vitro o en estudios con animales.
En un estudio toxicológico con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/día de hidrocloruro de fluoxetina en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/día) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la musculatura esquelética, necrosis y regeneración.
Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos. Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 3 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,04 a 0,5 veces (fluoxetina) y 0,3 a 2,1 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación de huesos. Este hallazgo parece ser avalado por los hallazgos clínicos. No se ha establecido todavía la reversibilidad de este efecto.

Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días postnatales del 4 al 21) ha demostrado que la inhibición de los trasportadores de serotonina tiene efectos a largo plazo en el comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

En estudios con animales adultos:
En un estudio de reproducción en la 2ª generación de ratas, la fluoxetina no produjo efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad de las ratas, no fue teratogénico y no afectó el crecimiento, el desarrollo ni los parámetros reproductivos de las crías. Las concentraciones de dosis administradas en dieta fueron aproximadamente equivalentes a 1,5, 3,9 y 9,7 mg de fluoxetina/Kg de peso corporal. Los ratones machos tratados diariamente durante 3 meses con fluoxetina en la dieta con una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/Kg mostraron una disminución en el peso de los testículos e hipoespermatogénesis. Sin embargo, se observó que este nivel de dosis excedió la dosis máxima tolerada (MTD) como señales significativas de toxicidad.

Indicaciones:

Fluoxetina clorhidrato está indicado para el tratamiento agudo y de mantención de la depresión asociada o no con ansiedad; para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo en adultos y niños a partir de 8 años de edad; para el tratamiento del desorden disfórico premenstrual. Indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de la ingesta excesiva de alimentos, la provocación del vómito y el uso de laxantes en pacientes con bulimia nerviosa.

Posología y Administración:

Para administración oral.

Depresión:
Adultos y ancianos: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología se debe revisar y ajustar, en caso de que ser necesario, en las 3 a 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Aunque existe un incremento potencial de efectos indeseados a dosis mayores, en algunos pacientes con insuficiente respuesta a 20 mg, la dosis puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 60 mg. Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener a los pacientes con la menor dosis efectiva posible.
Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo de tiempo de al menos 6 meses para asegurar que estén libres de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo:
Adultos y ancianos: La dosis recomendada es entre 20 y 60 mg diarios. En algunos pacientes, si tras dos semanas la respuesta a 20 mg es insuficiente, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 60 mg aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas.
Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina., es razonable mantener el tratamiento más allá de 10 semanas en aquellos pacientes que han respondido a la terapia. Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. La necesidad del tratamiento se debe reevaluar periódicamente.
Algunos especialistas abogan por la psicoterapia conductista concomitante en aquellos pacientes con buena respuesta farmacológica. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 24 semanas) en el TOC.

Bulimia nerviosa:
Adultos y ancianos: Se recomienda una dosis de 60 mg/día. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 3 meses) en la bulimia nerviosa. En algunos pacientes puede ser aconsejable una titulación durante varios días hasta alcanzar la dosis objetivo.

Desorden disfórico premenstrual:
La dosis recomendada es de 20 mg/día administrados de forma contínua (todos los días del ciclo menstrual) o intermitente (partiendo 14 días antes del día de inicio previsto de la menstruación hasta el primer día de la menstruación y repitiendo con cada nuevo ciclo). La pauta de dosificación debe ser determinada por el médico basándose en las características individuales del paciente.

Ajuste de dosis en adultos-Todas las indicaciones: La dosis recomendada se puede aumentar o disminuir. No se han evaluado sistemáticamente dosis por encima de 80 mg/día.

Cuando se suspende la administración, el principio activo permanecerá en el organismo durante semanas. Esto se debe tener en cuenta al iniciar o interrumpir el tratamiento.

Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodios depresivos de moderados a graves): El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día. Los ajustes de dosis deberán realizarse cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente con la menor dosis efectiva.

Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta en 20 mg /día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias mayores de 20 mg es mínima. Solamente hay datos limitados de tratamientos que hayan durado más allá de las nueve semanas.

Niños con bajo peso: Debido a los altos niveles plasmáticos de fluoxetina en los niños de bajo peso, el efecto terapéutico podría alcanzarse con dosis más bajas.

Se deberá reevaluar la necesidad del tratamiento después de 6 meses para aquellos pacientes pediátricos que respondan al tratamiento. Si no se alcanza el beneficio clínico en 9 semanas, el tratamiento deberá reconsiderarse.

Ancianos: Se recomienda precaución al incrementar la posología. La dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg

Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej. 20 mg cada dos días) en pacientes con alteración hepática o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar potencialmente con fluoxetina.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina:
Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluoxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de cómo mínimo una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: Se han comunicado reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), y en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con un ISRS y lo han comenzado con un IMAO. El tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO irreversible y el día después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO-A reversible.

Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede asemejarse y ser diagnosticado como síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.
Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO. Si fluoxetina se ha prescrito como tratamiento crónico y/o a una dosis más alta, se debe considerar un intervalo mayor.

No se recomienda la combinación de fluoxetina con un IMAO reversible (p. ej. Moclobemida). El tratamiento con fluoxetina se puede iniciar el día después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible.

Carcinogenesis:

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
No hay evidencia de carcinogénesis o mutagenicidad in vitro o en estudios con animales.
En un estudio toxicológico con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/dia de hidrocloruro de fluoxetina en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/dia) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la músculatura esquelética, necrosis y regeneración.

Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos. Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 3 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,04 a 0,5 veces (fluoxetina) y 0,3 a 2,1 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación de huesos. Este hallazgo parece ser avalado por los hallazgos clínicos. No se ha establecido todavía la reversibilidad de este efecto. Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días postnatales del 4 al 21) ha demostrado que la inhibición de los trasportadores de serotonina tiene efectos a largo plazo en el comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas pueden disminuir en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado y no conducen generalmente a la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros ISRS se han observado las siguientes reacciones adversas:
Reacciones generalizadas: Hipersensibilidad (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema), escalofríos, síndrome serotoninérgico, fotosensibilidad, muy raramente necrolísis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Aparato digestivo: trastornos gastrointestinales (p.ej. diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, disfagia, alteración del sentido del gusto), sequedad de boca. Se han comunicado, raramente tests anormales de función hepática. Casos muy raros de hepatitis idiosincrásica.

Sistema nervioso: Dolor de cabeza, alteraciones en el sueño (p.ej. sueños anormales, insomnio), mareos, anorexia, fatiga (p.ej. somnolencia, sopor), euforia, movimientos anormales transitorios (p.ej. espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonía), convulsiones y en raras ocasiones inquietud psicomotora/acatisia. Alucinaciones, reacciones maníacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (p.ej. nerviosismo), dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (p.ej. despersonalización), ataques de pánico, comportamientos y pensamientos suicidas (estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente), muy raramente síndrome serotoninérgico.
Trastornos psiquiátricos: Con frecuencia no conocida se han comunicado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con fluoxetina o poco después de la interrupción del tratamiento.

Aparato urogenital: Retención urinaria, polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor: Disfunción sexual (retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia), priapismo, galactorrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: hemorragia posparto*; frecuencia no conocida
* Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Fracturas óseas.
Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Otros: Alopecia, bostezo, visión anormal (p.ej. visión borrosa, midriasis), sudores, vasodilatación, artralgia, mialgia, hipotensión postural, equimosis. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas o mucosas), acne, eczema.

Hiponatremia: Se ha comunicado raramente hiponatremia (incluyendo niveles séricos de sodio por debajo de 110 mmol/l) que pareció ser reversible al interrumpir el tratamiento con fluoxetina. Algunos casos pudieron ser debidos al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes se asociaron a personas mayores y a pacientes en tratamientos con diuréticos o con depleción de volumen.

Aparato respiratorio: Faringitis, asma, disnea. Se han comunicado raramente alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis). La disnea puede ser el único síntoma precedente.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina: La interrupción del tratamiento con fluoxetina frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente comunicadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza. Generalmente, estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con fluoxetina, se realice una reducción gradual de la dosis.

Niños y adolescentes: En ensayos clínicos pediátricos los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad se observaron con más frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo.

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad de fluoxetina en tratamientos crónicos de más de 19 semanas. En ensayos clínicos pediátricos fueron notificadas reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía (2,6% de los pacientes tratados con fluoxetina frente a 0% en el grupo control tratado con placebo), llevando a la discontinuación en la mayoría de los casos. Estos pacientes no tenían episodios previos de manía/hipomanía.

Después de 19 semanas de tratamiento, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico ganaron una media de 1,1 cm menos en altura (p=0,004) y 1,1 kg menos en peso (p=0,008) que los pacientes tratados con placebo. Se han notificado también casos aislados de retraso en el crecimiento en el uso clínico.

Han sido notificados de la experiencia clínica en pediatría casos aislados de efectos adversos indicando potencialmente un retraso en la maduración sexual o disfunción sexual.

En los ensayos clínicos en pediatría, se ha asociado el tratamiento con fluoxetina con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina.

Precauciones y Advertencias:

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:
Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina sólo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no deberá ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual.

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptura de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas, se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las

siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración Se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina. No se ha establecido si hay efecto en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad. Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal durante y después del tratamiento con fluoxetina.

Si cualquiera de ellos está disminuido se deberá considerar el consultar a un pediatra.
En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía. Por lo tanto se recomienda hacer un seguimiento regular sobre la aparición de manía/hipomanía. Se debe discontinuar el tratamiento con fluoxetina si el paciente entra en una fase maníaca. Es importante que el médico prescriptor discuta cuidadosamente con el niño/joven y/o sus padres los riesgos y beneficios del tratamiento.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas: Se han comunicado casos de erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves (afectando a la piel, los riñones, el hígado, o los pulmones). Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina cuando aparezca una erupción cutánea u otra reacción alérgica para las cuales no se pueda encontrar otra etiología.

Convulsiones: Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, como con otros antidepresivos, fluoxetina se debe introducir con precaución en pacientes con historial de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o que experimente un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Fluoxetina se debe evitar en pacientes con historia de trastornos convulsivos inestables/epilepsia y debe realizarse un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con epilepsia controlada.

Manía: Los antidepresivos se deben utilizar con precaución en pacientes con historial de manía/ hipomanía. Como con otros antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina de debe interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maníaca.

Función hepática/renal: fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja (p.ej. dosis a días alternos) en pacientes con disfunción hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) que necesitaban diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Enfermedad cardíaca: No se observaron anormalidades de conducción que dieran lugar a bloqueo cardíaco en el electrocardiograma de 312 pacientes que recibieron fluoxetina en ensayos clínicos doble ciego. No obstante, la experiencia clínica en enfermedades cardíacas agudas es limitada, por lo que se aconseja precaución en su uso.

Pérdida de peso: Los pacientes en tratamiento con fluoxetina pueden experimentar pérdida de peso que normalmente es proporcional al peso basal.

Diabetes: En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Ha aparecido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia al interrumpir el tratamiento. Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/o antidiabéticos orales.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:
La depresión está asociada con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. Puesto que dicha mejoría puede no tener lugar durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que dicha mejoría se produzca. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe fluoxetina pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben por tanto considerarse cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquéllos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados de la necesidad de controlar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

Acatisia/Inquietud psicomotora: El uso de fluoxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS: Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente un 60% de los pacientes en ambos grupos, el de fluoxetina y el de placebo. De estos efectos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron de índole grave.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de fluoxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo de una a dos semanas cuando se discontinúe el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Hemorragia: Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha comunicado como acontecimiento infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos triciclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos.

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

Disfunción sexual: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Hierba de San Juan: Se puede producir un incremento de los efectos serotoninérgicos, como el síndrome serotoninérgico, cuando se utilizan conjuntamente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que potencialmente amenazan la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma.) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/o ciertas habilidades. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan una certeza razonable de que sus habilidades no se ven afectadas.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: Datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma. Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares asociados al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo. El mecanismo por el que se producen es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de que un neonato sufra una alteración cardiovascular tras la exposición materna a fluoxetina es del orden de 2/100 comparado con una tasa esperada para estos defectos en la población general de aproximadamente 1/100.
Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 o 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos.
También se debe tener precaución durante la última etapa del embarazo o justo antes del parto ya que se han comunicado los siguientes efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir. Estos síntomas pueden indicar tanto efectos serotoninérgicos como síndrome de retirada. El inicio y la duración de estos síntomas puede estar relacionado con la larga vida media de la fluoxetina (4 a 6 días) y de su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).
Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto.

Lactancia: Se sabe que fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina, se excretan en la leche materna. Se han comunicado reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna. Si el tratamiento con fluoxetina se considera necesario, se debe considerar la interrupción de la lactancia materna; no obstante, si se continúa con la lactancia, se debería prescribir la menor dosis efectiva de fluoxetina.

Interacciones:

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Vida media: La larga vida media de eliminación de fluoxetina y norfluoxetina se debe tener en cuenta al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas del medicamento (p.ej., al cambiar de fluoxetina a otro antidepresivo).

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: (ver Contraindicaciones).

Combinaciones no recomendadas:
IMAO-A (ver Contraindicaciones).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:
IMAO-B (selegilina): riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda seguimiento clínico.

Fenitoína: Se han observado cambios en los niveles sanguíneos al combinarla con fluoxetina. En algunos casos se han presentado manifestaciones de toxicidad. Se deben considerar esquemas de dosis de tratamiento conservador del medicamento concomitante y realizar constante seguimiento del estado clínico del paciente.

Medicamentos serotoninérgicos: La administración conjunta con otros medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, triptanos) puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso con triptanos conlleva el riesgo adicional de vasoconstricción coronaria e hipertensión.

Litio y triptófano: Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se ha administrado conjuntamente ISRS con litio o triptófano, por ello, el uso conjunto de fluoxetina con este tipo de productos debe hacerse con precaución. Se debe hacer un seguimiento clínico más frecuente y estrecho cuando se utiliza fluoxetina en combinación con litio.

Isoenzima CYP2D6: Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (al igual que los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos selectivos de serotonina) involucra al sistema de enzimas hepáticas del citocromo CYP2D6, los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas. El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados predominantemente por este isoenzima, los cuales tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, encainida, carbamazepina, y antidepresivos tricíclicos), debe ser iniciado o ajustado al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

Anticoagulantes orales: Se han notificado infrecuentemente alteraciones en la coagulación (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos), sin un patrón consistente, pero que incluyen incremento en el sangrado, cuando fluoxetina es administrada conjuntamente con anticoagulantes orales. Los pacientes en tratamiento con warfarina deben recibir un cuidadoso seguimiento de la coagulación al iniciar o finalizar el tratamiento con fluoxetina.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Alcohol: En estudios formales no se encontró incremento en los niveles de alcohol en sangre ni aumento de los efectos del alcohol. Sin embargo, la combinación de ISRS y alcohol no es aconsejable.

Hierba de San Juan: Al igual que con otros ISRS, pueden producirse interacciones farmacodinámicas entre fluoxetina y la preparación fitoterápica de la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) que pueden dar lugar a un incremento de las reacciones adversas.

Prolongación del intervalo QT: No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre fluoxetina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.
Un efecto aditivo de fluoxetina y estos medicamentos no puede ser excluido. Por tanto, se debe utilizar con precaución la administración conjunta de fluoxetina con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y II, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ejemplo espacfloxacino, moxifloxacino, eritromicina intravenosa, pentamidina), tratamiento contra la malaria en particular halofantrina, algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Advertencia de excipientes
ACTAN® CD Comprimidos dispersables 20 mg: Contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Contiene 20 mg de aspartamo en cada comprimido dispersable. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente

Sobredosificación:

Normalmente los casos de sobredosis en pacientes que tomaron sólo fluoxetina tienen un curso moderado. Los síntomas de sobredosis incluyeron náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular desde arritmias asintomáticas hasta paro cardíaco, disfunción pulmonar y signos de alteración del SNC desde la excitación al coma. Los casos fatales atribuidos a una sobredosis en pacientes que tomaron sólo fluoxetina han sido extremadamente raros. Se recomienda monitorizar los signos cardíacos y vitales, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No se conoce antídoto específico./

Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean beneficiosas. El carbón activado, que puede ser usado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico. Al manejar una sobredosis hay que considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados. Puede ser necesario aumentar el tiempo de observación clínica en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de antidepresivos triciclícos y que están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina.

Almacenaje:

Conservar fluoxetina a temperatura inferiores a las indicadas en el rotulo.

ADAX

Ansiolítico



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, ALPRAZOLAM, Septiembre de 2009.
2. Monografía producto original, alprazolam, autorizado por AEMPS con fecha: 01 de Enero del 1989.
3. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814, Benzodiazepines General Statement, ALPRAZOLAM

Descripcion:

ADAX y ADAX Retard, ambos contienen alprazolam, un ansiolítico y tranquilizante

Composición:

Cada comprimido de ADAX 0,5 mg contiene:
Alprazolam 0,5 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido de ADAX 1 mg contiene:
Alprazolam 1 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Adax 0,5 mg: Envase con 30 comprimidos
Adax 1 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Alprazolam es una benzodiazepina estructuralmente similar a diazepam y con actividad farmacológica semejante a diazepam y clordiazepóxido. Alprazolam posee propiedades miorrelajantes, anticonvulsivantes y ansiolíticas, comunes a otras benzodiazepinas. Sin embargo, difiere de las benzodiazepinas clásicas en virtud de incorporación de un anillo triazol en su estructura química.

También se ha informado que tiene propiedades antidepresivas, que no son características de las benzodiazepinas convencionales. El efecto antidepresivo de alprazolam puede estar relacionado con su capacidad para aumentar significativamente la latencia del sueño REM, un efecto observado con los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa y no de las benzodiazepinas clásicas.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de las benzodiazepinas no ha sido totalmente dilucidado, pero los efectos parecen estar

relacionados con el neurotransmisor inhibitorio del SNC, el ácido -aminobutírico (GABA). Las benzodiazepinas parecen actuar a nivel límbico, tálamo, e hipotálamo, produciendo un efecto sedante, ansiolítico, hipnótico, relajante muscular, y anticonvulsivante. Las benzodiazepinas son capaces de producir depresión del SNC, que puede ir desde una sedación leve hasta el coma.

FARMACOCINÉTICA
Absorción:
Alprazolam de liberación inmediata muestra una biodisponibilidad después de la administración oral de un 80%. Al administrar alprazolam de liberación inmediata junto con las comidas disminuye la tasa de absorción oral, sin embargo no hay efecto sobre el área bajo la curva.

Distribución:
Posee una unión a proteínas plasmáticas del 80%, principalmente a albúmina; esta unión no se modifica en sujetos obesos, en comparación con los sujetos normales.
La vida media de distribución es de 11,8 horas y el volumen de distribución es de 1,1 a 1,2 L/Kg.

Metabolismo:
Posee un amplio metabolismo hepático, sufre hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A4, dando como metabolito el alfa-hidroxi-alprazolam, cuya actividad biológica es aproximadamente la mitad que la de alprazolam y es poco probable que contribuya a los efectos farmacológicos.
También son metabolitos de alprazolam la benzofenona (inactivo), el desmetil-alprazolam y el 4-hidroxi-alprazolam (mínimamente activos). La vida media de eliminación es de 11,2 horas.

Excreción:
La tasa de clearance renal es de 371 mL/h y corresponde a una excreción renal del 80%, el clearance se reduce significativamente en los varones de edad avanzada. El clearance total es de 76 mL/minuto. A través de las heces se elimina el 7% de la dosis.

Poblaciones Especiales:
Cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de las benzodiazepinas se han informado en una variedad de alteraciones como alcoholismo, deterioro de la función hepática y renal. Los cambios también han sido demostrados en pacientes geriátricos. En adultos mayores el tiempo de vida media promedio fue de 16,3 horas (9 a 26,9 horas), donde los varones tenían una vida media de eliminación significativamente más larga que las mujeres. Pacientes obesos poseen un tiempo de vida media de 21,8 horas. Pacientes con enfermedad hepática la media es de 19,7 horas.
Debido a su similitud con otras benzodiazepinas, se supone que alprazolam atraviesa la placenta y se excreta en la leche humana.
La farmacocinética de alprazolam en pacientes pediátricos no ha sido estudiada. El género no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de alprazolam. Las concentraciones de alprazolam pueden reducirse hasta en un 50% en pacientes fumadores en comparación con los no fumadores.

Indicaciones:

Para el manejo de los trastornos de ansiedad; coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión. Tratamiento de los desórdenes de pánico con o sin agorafobia.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica
Vía: Oral

Dosis usual de ADAX en adultos:
Tratamiento de la ansiedad: Un comprimido de ADAX 0,5 mg por vía oral, 3 veces al día. La dosis puede ser aumentada cada 3 a 4 días si es necesario; la dosis máxima es de 4 mg por día en dosis divididas.

Trastorno de Pánico, con o sin Agorafobia: Un comprimido de ADAX 0,5 mg por vía oral 3 veces al día. La dosis

puede ser aumentada en 1 mg/día cada 3 a 4 días. En ensayos controlados realizados para establecer la eficacia de la alprazolam en el trastorno de pánico, se utilizaron dosis en el rango de 1 a 10 mg al día. La dosis media empleada fue de aproximadamente 5 a 6 mg al día.

Dosificación de poblaciones especiales:
En pacientes ancianos, en aquellos con enfermedad hepática avanzada o en pacientes con enfermedad debilitante la dosis usual de inicio es de 0,5 mg una vez al día. Si se requiere y es tolerada esta dosis puede incrementarse de manera gradual (ver ajustes de la dosis). Los ancianos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de las benzodiazepinas.

Titulación de la dosis:
Generalmente la terapia se debe iniciar en una dosis baja para minimizar el riesgo de respuestas adversas en pacientes especialmente sensibles a la droga. La dosis debe aumentarse hasta obtener una respuesta terapéutica aceptable (es decir, una reducción sustancial o una eliminación total de los ataques de pánico), hasta que aparezca una intolerancia o hasta que se alcance la dosis máxima recomendada.

Dosis de mantención:
En la mayoría de los pacientes el rango de dosis es 3 a 6 mg/día. Ocasionalmente se puede requerir 10 mg/día para alcanzar una respuesta clínica.

Reducción de la dosis:
Debido al peligro de síntomas de abstinencia, se debe evitar la discontinuación abrupta del tratamiento.
En todos los pacientes, la dosis se debe reducir gradualmente cuando se discontinúa la terapia o cuando se disminuye la dosis diaria. Se sugiere que la dosis diaria sea disminuida en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción más lenta de la dosificación.

USO PEDIÁTRICO: La seguridad y eficacia en niños menores de 18 años no ha sido establecida.

USO GERIÁTRICO: Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Ellos exhiben concentraciones plasmáticas más altas debido a un reducido clearance de la droga comparado con el de la población más joven que recibe la misma dosis. La dosis efectiva más baja debería utilizarse en ancianos para impedir el desarrollo de ataxia y sobresedación.

Contraindicaciones:

No administrar este medicamento a pacientes con hipersensibilidad a alprazolam, a cualquier benzodiazepina o a cualquier componente de la formulación. Contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

No administrar concomitantemente con los siguientes medicamentos: ketoconazol, itraconazol, ya que estos medicamentos disminuyen significativamente el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 3A. Alprazolam tiene interacciones con fármacos metabolizados a nivel de citocromo P450 3A. El paso inicial en el metabolismo de alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los medicamentos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un profundo efecto sobre la eliminación de alprazolam. Inhibidores del CYP3A como ketoconazol e itraconazol han demostrado aumentar significativamente las concentraciones de alprazolam en el plasma

Carcinogenesis:

No se observó evidencia de algún potencial efecto carcinogénico durante los estudios. Alprazolam no fue mutagénico en el test de micronucleos en ratas con dosis de hasta 100 mg/Kg, que es 500 veces la dosis humana diaria máxima (10 mg/día). Tampoco lo fue en ensayos in vitro en el daño del ADN / ensayo de elusión alcalina o el test de Ames. Alprazolam no produjo deterioro de la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/Kg/día, que es 25 veces la dosis humana diaria máxima.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios más comunes son: sedación leve, generalmente al comienzo del tratamiento; ataxia, letargo y dificultades para hablar. La tolerancia a los efectos secundarios sedativos se desarrolla rápidamente, sin acompañarse de tolerancia al efecto ansiolítico. Se han observado efectos secundarios típicos de este tipo de medicamentos; la mayoría son leves e incluyen sensación de liviandad, debilidad, cefalea y sequedad bucal.

También se ha informado nerviosismo, temblores, sincope, confusión sedación, delirio, amnesia, comportamiento agresivo, manía, ataxia, fatiga, discinesia, delirio, convulsiones, coma, depresión, insomnio, confusión, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, alteraciones del gusto, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, dermatitis, fotosensibilidad, leucocitosis, pancitopenia, hepatotoxicidad, reacciones anafilácticas, midriasis, visión borrosa, diplopía, dependencia, síndrome de privación, problemas de memoria y amnesia anterógrada.

Precauciones y Advertencias:

Las reacciones de abstinencia, incluyendo convulsiones, son una consecuencia directa de la dependencia física a alprazolam. El riesgo de dependencia y su nivel de gravedad parece ser mayor en pacientes tratados con dosis superiores a 4 mg/día y durante largos períodos (más de 12 semanas).

El síndrome de privación puede producirse al reducir la dosis. Por lo tanto, el retiro o reducción de dosis debe efectuarse en forma gradual.

Debido a sus efectos depresores sobre el SNC, los pacientes que reciben alprazolam deben ser prevenidos de participar en ocupaciones peligrosas o actividades que requieran un estado de alerta mental importante, como manejar maquinaria o conducir vehículos. Por la misma razón, los pacientes deben ser advertidos acerca de la ingestión simultánea de alcohol y otras drogas depresoras del SNC, pues podría tener efectos aditivos.

Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, pacientes con glaucoma de ángulo abierto sin tratar, pacientes obesos, de edad avanzada, y pacientes con enfermedad pulmonar grave.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Las benzodiazepinas pueden aumentar el riesgo de malformaciones congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente llega a embarazarse mientras toma esta droga, la paciente debe estar informada de los peligros potenciales para el feto. Debido a que el uso de estas drogas es raramente un asunto urgente, deberá evitarse su uso durante el embarazo.

Se debe tener en cuenta que un niño nacido de una madre que está recibiendo benzodiazepinas puede tener algún riesgo de síntomas de abstinencia de la droga durante el periodo posterior al nacimiento. Además se han reportado problemas respiratorios y de flacidez en niños de madres que han estado recibiendo benzodiazepinas.

Lactancia: Pruebas han demostrado efectos nocivos cuando se utiliza durante la lactancia. Una alternativa a este fármaco debe ser prescrito, los pacientes deben ser advertidos de suspender la lactancia materna cuando están en tratamiento.

Interacciones:

Si alprazolam se combina con otros agentes psicotrópicos o medicamentos anticonvulsivantes, se debe tener en consideración la farmacología de los agentes a emplear, especialmente con compuestos que pueden potenciar la acción de las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, en concomitancia con otros depresores del SNC pueden producir efectos depresores aditivos del SNC o depresión respiratoria. Dentro de los medicamentos depresores del SNC encontramos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, etanol y otros fármacos depresores del SNC.

Se ha reportado aumento en las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de imipramina y desipramina, debido a la administración concomitante de alprazolam en dosis de hasta 4 mg/día.

El paso inicial en el metabolismo de alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los fármacos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un efecto significativo en la eliminación de alprazolam, aumentando su concentración plasmática, llegando incluso a producir la toxicidad de alprazolam.

Algunas drogas que son inhibidores del CYP3A han demostrado la posible importancia clínica de esta interacción como es el caso de fluoxetina, anticonceptivos orales y propoxifeno. Otras Drogas y sustancias que han demostrado ser inhibidores del CYP3A, alterando la farmacocinética de otras benzodiazepinas que se metabolizan de manera similar a alprazolam son diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos tales como la eritromicina y claritromicina, sertralina, paroxetina, ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipino, y nifedipino. También se recomienda precaución durante la administración concomitante de jugo de pomelo. Otras drogas han demostrado ser inductores de CYP3A, como la carbamazepina, rifapentina, hierba de San Juan, teofilina, y pueden aumentar el metabolismo de alprazolam disminuyendo los niveles plasmáticos de alprazolam.

Sobredosificación:

Las manifestaciones de sobredosis de alprazolam incluyen somnolencia, confusión, problemas de coordinación, disminución de reflejos, coma. La muerte de algunos pacientes ha sido reportada en sobredosis de alprazolam con alguna combinación que incremente el efecto depresor del SNC.

Tratamiento: Deben ser empleadas las medidas generales de apoyo, y un lavado gástrico inmediato. Si se produce hipotensión, puede ser administrado algún vasopresor.

Flumazenil, un antagonista del receptor de benzodiazepinas, está indicado para la completa o parcial reversión de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y puede ser usado en situaciones cuando se conoce o sospecha de una sobredosis de benzodiazepinas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

AERO-ITAN

Procinético / Ansiolítico / Antiaerofágico



Descripcion:

AERO-ITAN contiene clordiazepóxido, metoclopramida y simeticona, un prokinético, ansiolítico y antiaerofágico.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Clordiazepóxido (como clorhidrato) 5 mg.
Metoclopramida (como clorhidrato) 5 mg.
Simeticona 100 mg.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 20 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

AERO-ITAN® es la asociación de un agente procinético, un agente ansiolítico y un agente antiflatulento, cuya acción permite regular la motilidad gástrica y aliviar malestares gastrointestinales del tipo dispepsia y sensación de plenitud gástrica posprandial. Metoclopramida es un bloqueador dopaminérgico, antiemético y estimulante peristáltico. Inhibe la relajación del músculo liso gástrico producida por la dopamina, potenciando las respuestas colinérgicas, de modo que se acelera el vaciado gástrico y el tránsito intestinal. Metoclopramida disminuye el reflujo hacia el esófago mediante un aumento en la amplitud de las contracciones peristálticas esofágicas y en la presión de reposo del esfínter esofágico inferior. Clordiazepóxido es un agente benzodiazepínico con efecto tranquilizante y ansiolítico. Simeticona es un agente antiflatulento que evita la acumulación de gases en el tracto gastrointestinal.

MECANISMO DE ACCIÓN
En AERO-ITAN® se combina la acción de un procinético y antiemético como es la metoclopramida, más el efecto antiflatulento de simeticona que alivia trastornos del tipo aerofagia o meteorismo, y la acción de clordiazepóxido que en este caso actúa como agente ansiolítico en cuadros gastrointestinales asociados con estados de tensión y ansiedad.

Metoclopramida posee propiedades colinomiméticas y dopamino antagonistas, lo que se traduce en un aumento del tono del esfínter esofágico inferior en reposo, aumento del tono y la peristalsis gástrica, relajación del esfínter pilórico y aumento de la peristalsis duodenal.
La combinación de estos efectos permite acelerar el vaciamiento gástrico, y reducir el tiempo de tránsito intestinal a través del duodeno, yeyuno e íleon. Esta acción se realiza sin modificar la secreción gástrica y sin producir otros efectos vagomiméticos.

Simeticona disminuye la tensión superficial de la espuma generada normalmente en el proceso digestivo,

debilitando la superficie de las burbujas que mantienen atrapado el gas en el tracto gastrointestinal, facilitando su eliminación por vías naturales.

Clordiazepóxido es una benzodiazepina. Aunque su mecanismo de acción no ha sido del todo aclarado, se sabe que facilita la neurotransmisión mediada por GABA en el cerebro, lo que se traduce finalmente en un efecto ansiolítico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
Metoclopramida: La absorción después de la administración oral del medicamento fluctúa entre un 65% y un 95%.
Simeticona: Posee una limitada absorción intestinal.
Clordiazepóxido: es rápidamente absorbido luego de la administración oral del medicamento.

Distribución
Metoclopramida: se une entre un 30% y un 40% a proteínas plasmáticas, es capaz de atravesar fácilmente la barrera hemato-encefálica en animales, lo que sugiere que también atraviesa la barrera placentaria. Posee un volumen de distribución de 2 – 4 L/Kg.
Clordiazepóxido: se une a proteínas plasmáticas en un 90% a 98%, con un volumen de distribución de 3.3 L/Kg.

Metabolismo
Metoclopramida: Es metabolizado principalmente en el hígado, resultando varios metabolitos, ninguno de ellos activo. Por otra parte Metoclopramida tiene un tiempo de vida media de 5 a 6 horas. En pacientes con cirrosis, la biodisponibilidad de Metoclopramida aumenta significativamente en comparación con pacientes con función hepática normal.
Clordiazepóxido: Muestra un extenso metabolismo hepático, dando metabolitos con activad similar a clordiazepóxido. Su tiempo de vida media oscila entre 10 a 48 horas.

Excreción
La eliminación de Metoclopramida es principalmente renal entre un 70% y 85%, mientras que sólo un 2% se elimina por las heces.
Simeticona se excreta inalterado por las heces.
Clordiazepóxido muestra una eliminación renal del orden del 1% al 2%.

Indicaciones:

AERO-ITAN® está indicado para el alivio de síntomas como: flatulencia, sensación de plenitud postprandial, aerofagia, meteorismo e hipocinesia gástrica en personas con trastornos digestivos producidos por estrés.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos: 1 a 2 cápsulas con las comidas principales

Para el alivio de sintomatología aguda, en adultos y niños, se recomienda usar metoclopramida (AERO-ITAN®) por un máximo de cinco (5) días, y no debe sobrepasarse los 0,5 mg/Kg de peso en 24 horas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos u otro componente de esta formulación. No administrar conjuntamente con depresores del SNC. No administrar conjuntamente con fenotiazínicos, butirofenonas, levodopa ni con medicamentos que puedan producir efectos extrapiramidales. Embarazo y lactancia, epilepsia o trastornos convulsivos, hemorragia digestiva, obstrucción mecánica o perforación a nivel gastrointestinal. Está

contraindicado en personas con Feocromocitoma pues podría incrementar la presión arterial.
La seguridad del uso de esta combinación no ha sido acreditada en niños y por tanto no se aconseja su administración en este grupo etario.

Reacciones Adversas:

Existen efectos que se presentan rara vez, pero pueden ser severos: síntomas de hipersensibilidad como dificultad para respirar, rash, urticaria, inflamación de ojos, boca, lengua, úlceras en la garganta, escalofríos, dificultades para hablar, vértigo, latidos irregulares, fiebre, debilidad, cefalea severa, pérdida del equilibrio, movimientos involuntarios de la lengua, temblor de manos y dedos, movimientos incontrolados de brazos y piernas, dificultad de concentración, depresión, alucinaciones, disminución de la presión arterial, dolores musculares, inusuales equimosis o hemorragias, fatiga extrema, ictericia.

Se han descrito además otros efectos que habitualmente no necesitan atención médica, los cuales pueden desaparecer durante el tratamiento o a medida que el organismo se adapta al medicamento: eliminación excesiva de gases, flatulencia, náuseas, insomnio, irritabilidad, somnolencia, confusión, mareos, sequedad de boca, vómitos, diarrea, constipación, alteraciones del comportamiento, cefalea leve y olvido de acontecimientos recientes.

Con clordiazepóxido se han reportado como casos aislados las siguientes reacciones adversas: fotosensibilidad, crisis de porfiria, anemia hipoplástica, trombocitopenia, necrosis hepática, lupus, gota, tinitus, disfunción sexual, hipo, y síndrome de privación. Rara vez se ha notificado abuso de la droga.

Debido a la administración de metoclopramida se han reportado como casos puntuales las siguientes reacciones adversas: edema, crisis de porfiria, agranulocitosis, movimientos discinéticos, síndrome neuroléptico maligno, crisis oculogírica, discinesia tardía, ansiedad, manía, incontinencia urinaria, disfunción sexual.

Tras la administración de simeticona se ha reportado como posibles reacciones adversas: rash, rinitis, faringitis y otalgia.

Precauciones y Advertencias:

Precaución cuando se administra AERO-ITAN® en adultos mayores pues puede surgir somnolencia excesiva, temblor y movimientos involuntarios.
Se debe tener precaución en pacientes debilitados; así como también en pacientes que enfrentan un inminente cuadro de depresión o con trastornos suicidas; debe usarse con precaución en personas con tendencia a la adicción y en casos de exacerbación de la porfiria.

El uso crónico de Metoclopramida debe ser evitado. Debe evitarse además el uso concomitante con inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y medicamentos simpaticomiméticos.

Si se va a administrar AERO-ITAN® a pacientes con historial de cirrosis o insuficiencia cardiaca congestiva, puede existir un aumento transitorio de la aldosterona, con riesgo de una posible retención de líquido. Se debe administrar con precaución en pacientes con deterioro mental y/o habilidades físicas disminuidas.
Debido a que clordiazepóxido y metoclopramida pueden tener efectos sobre las funciones mentales, se recomienda no realizar trabajos que sean peligrosos y evitar conducir vehículos.

No es aconsejable el consumo de alcohol mientras se está en tratamiento, ya que aumentan los riesgos de efectos adversos, principalmente a nivel de sistema nervioso central.
Administrar con precaución en pacientes con historia de depresión, hipertensión, síndrome neuroléptico maligno, y enfermedad de Parkinson.
Se evaluará la relación riesgo-beneficio en presencia de insuficiencia renal crónica severa o insuficiencia hepática.

Precauciones uso Metoclopramida
Con el uso de Metoclopramida se puede producir reacciones extrapiramidales, particularmente en niños y

adolescentes y/o cuando se usan dosis altas. Por este motivo, el uso en niños menores de un año está contraindicado y no se recomienda su uso en pacientes entre 1 y 18 años. Las reacciones extrapiramidales son un grupo de alteraciones caracterizadas por movimientos involuntarios que pueden incluir espasmos musculares (a menudo de cabeza y cuello) y uno de ellos en particular, la discinesia tardía (con movimientos incontrolables tales como muecas y tics), se considera de especial gravedad, puesto que sus síntomas suelen ser irreversibles aun discontinuado el fármaco, y no existe tratamiento conocido.

El riesgo de efectos neurológicos agudos es mayor en niños, aunque la discinesia tardía se ha reportado con más frecuencia en adultos mayores y el riesgo aumenta con altas dosis y con tratamiento prolongado. Estas reacciones adversas requieren interrumpir el tratamiento y pueden precisar un tratamiento sintomático (benzodiazepinas en niños; fármacos anticolinérgicos antiparkinsonianos en adultos). La terapia con Metoclopramida debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen signos o síntomas de discinesia tardía. En algunos pacientes, los síntomas pueden disminuir o resolverse después de suspender el tratamiento con Metoclopramida.

La Metoclopramida puede, al igual que los neurolépticos, producir un síndrome neuroléptico maligno (SNM) caracterizado por hipertermia, alteraciones extrapiramidales, inestabilidad autónoma nerviosa y aumento de CPK. Por lo tanto, se deben tomar precauciones si aparece fiebre, uno de los síntomas del SNM y debe suspenderse el tratamiento con Metoclopramida si se sospecha que este cuadro podría estar produciéndose.

Se ha comunicado casos de metahemoglobinemia que podrían estar relacionados con una deficiencia de NDHA citocromo b5 reductasa. En este caso, la Metoclopramida deberá ser retirada inmediata y permanentemente, e iniciar medidas apropiadas.

Se han reportado algunos casos de efectos adversos cardiovasculares severos (hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular y paro cardiaco) particularmente tras la administración intravenosa en pacientes con factores de riesgo para patologías cardiacas. La administración intravenosa en pacientes con mayor riesgo de RAM cardiovasculares debe realizarse con especial precaución (ej: pacientes de edad avanzada, con alteraciones de la conducción cardiaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia, o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el tiempo QT).

En general, se debe evitar el tratamiento con Metoclopramida durante más de 12 semanas, excepto en raros casos en los que se piense que el beneficio terapéutico justifica el riesgo de desarrollar discinesia tardía.

Se debe respetar el intervalo entre cada administración de Metoclopramida, incluso en el caso de que se produzcan vómitos y pérdida de la dosis, para evitar el riesgo de una sobredosis.

No se recomienda la administración de Metoclopramida en pacientes que padecen epilepsia, ya que las benzamidas pueden disminuir el umbral epiléptico.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han demostrado efectos fetotóxicos durante el primer trimestre del embarazo, estudios que no han sido confirmados en humanos. En base a ello, no se aconseja su uso durante el embarazo. Lactancia: El riesgo del usar AERO-ITAN® en la lactancia no ha sido descartado por lo que no debe usarse en mujeres durante la lactancia.

Interacciones:

El uso concomitante de clordiazepóxido con alguno de los siguientes medicamentos puede tener efectos aditivos, produciendo depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria: alfentanil, amobarbital, anileridina, aprobarbital, butabarbital, butalbital, carisoprodol, hidrato de cloral, clorzoxazona, codeína, dantroleno, etclorvinol, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, kava, levorfanol, mepiridina, mefenesin, mefobarbital, meprobamato, metaxalona, metocarbamol, metohexital, morfina, oxicodona, oximorfona, pentobarbital,

primidona, propoxifeno, remifentanil, oxibato sódico, sufentanil y tiopental.

El uso concomitante de clordiazepóxido con cimetidina, ketoconazol, disulfiram, y valeriana puede incrementar el efecto depresor a nivel del sistema nervioso central. Su administración con fospropofol incrementa efectos adversos cardiorrespiratorios, además de aumentar la acción sedativa de ambos medicamentos.

El uso concomitante de fenitoina con clordiazepóxido altera las concentraciones séricas de fenitoina. Cuando se administra clordiazepóxido con Hierba de San Juan y teofilina, se reduce la efectividad AERO-ITAN®. Metoclopramida disminuye la biodisponibilidad de atovaquona, mientras que clordiazepóxido puede disminuir la biodisponibilidad de warfarina cuando se administran de manera conjunta. Metoclopramida concomitante con cimetidina, fosfomicina o zalcitabina disminuye la efectividad de estos tres medicamentos. Al administrar metoclopramida junto con mivacurio o succinilcolina se produce una prolongación del bloqueo neuromuscular.

El uso conjunto de metoclopramida con ciclosporinas aumenta el riesgo de intoxicación por ciclosporinas. En concomitancia con digoxina, metoclopramida disminuye los niveles plasmáticos de digoxina, de la misma manera, al administrar metoclopramida con posaconazol disminuyen los niveles séricos de posaconazol. Al administrar metoclopramida junto con levodopa, se incrementa la biodisponibilidad de levodopa y con ello el riesgo de experimentar signos extrapiramidales. Interacción similar se produce cuando se administra en conjunto metoclopramida con venlafaxina o sertralina, donde existe el riesgo de desarrollar signos extrapiramidales. Por otra parte, metoclopramida administrada en conjunto con tacrolimus puede producir un incremento en las concentraciones séricas de tacrolimus.

El uso concomitante de metoclopramida con ropinirol o rotigotina, puede producir una disminución de la efectividad de ropinirol o rotigotina, según sea el caso.

La concomitancia entre metoclopramida y bornaprina puede reducir la efectividad de metoclopramida. Linezolida administrado junto con metoclopramida puede incrementar el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico.

Metoclopramida administrada con cabergolina, puede producir una reducción en el efecto de ambas drogas. Al ser administrada en conjunto con sirolimus se puede producir un incremento de la toxicidad de sirolimus.

El uso concomitante de levotiroxina y simeticona puede disminuir la eficacia de levotiroxina, al retrasar y disminuir su absorción. Si se requiere el uso concomitante de levotiroxina y simeticona, la administración de estos agentes debe estar separada por al menos 4 horas.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: síntomas de hipersensibilidad como dificultad para respirar, rash, urticaria, inflamación de ojos, boca, lengua, somnolencia extrema, confusión, dificultad para hablar, pobre coordinación de movimientos, reflejos lentos, pérdida de conciencia, dolor de cabeza, vómitos, constipación, debilidad, desorientación y aparición de signos extrapiramidales.

Tratamiento general de la sobredosis
El tratamiento de la sobredosis es principalmente sintomático y se deben implementar los cuidados generales para revertir los síntomas; el uso de hemodiálisis o diálisis peritoneal no mejora la excreción de los distintos componentes de AERO-ITAN®.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

ALERTEX

Vasodilatador / Activante cerebral



Descripcion:

ALERTEX contiene modafinilo, un estimulante del sistema nervioso central

Composición:

Cada comprimido de ALERTEX 100 contiene:
Modafinilo 100 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de ALERTEX 200 contiene:
Modafinilo 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Alertex 100 mg: Envase con 30 comprimidos
Alertex 200 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Modafinilo es un estimulante del sistema nervioso que promueve el estado de vigilia tras la administración oral. Estructuralmente, sólo tiene un parecido lejano a la dextroanfetamina.

Además de la promoción de la vigilia; estudios con animales, han demostrado que modafinilo también puede inducir hipermovilidad junto con reducir la pérdida del reflejo inducido por los barbitúricos. El estado de vigilia inducido por modafinilo puede ser atenuado por antagonistas de los receptores 1 adrenérgicos, como prazosina, sin embargo modafinilo es inactivo en otros ensayos in vitro, donde se sabe que existe una respuesta a los agonistas -adrenérgicos. Modafinilo no posee actividad agonista directa o indirecta sobre los receptores de dopamina. Sin embargo, in vitro, modafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Esta actividad se ha asociado *in vivo* con un aumento de los niveles de dopamina extracelular en algunas regiones del cerebro en animales. Sin embargo, los efectos de modafinilo en la promoción de la vigilia, a diferencia de anfetamina, no fue antagonizada por la acción de haloperidol, un antagonista de los receptores de dopamina, en ratas. Además, la alfa-metil-p-tirosina, un inhibidor de la síntesis de dopamina, bloquea la acción de la anfetamina, pero no bloquea la actividad locomotora inducida por modafinilo.

Además modafinilo produce efectos psicoactivos, como euforia, alteraciones en el estado de ánimo, percepción, pensamiento y sentimientos; efectos típicos de los estimulantes del SNC en los humanos. El modafinilo tiene propiedades de refuerzo, como lo ha evidenciado, por su auto-administración realizada por monos entrenados previamente para autoadministrarse cocaína.

Los enantiómeros ópticos del modafinilo tienen acciones farmacológicas similares en animales. Dos metabolitos principales de modafinilo son: el ácido de modafinilo y modafinilo sulfona, que no parecen contribuir a las propiedades de modafinilo de activar el SNC.

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo exacto a través del cual modafinilo promueve la vigilia es desconocido.

Modafinilo promueve acciones de vigilia de manera similar a los agentes simpaticomiméticos, como la anfetamina y el metilfenidato, aunque su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas.

Modafinilo posee una débil o insignificante interacción con los receptores de noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA, adenosina, histamina-3, melatonina, y benzodiazepinas. Modafinilo no inhibe la actividad de la MAO-B o la fosfodiesterasas II-V.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
La absorción de modafinilo es rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2 o 4 horas post-administración. En general los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de modafinilo, sin embargo, su absorción (tmax) puede ser retrasada por aproximadamente una hora si se administra junto con alimentos.

Distribución
Modafinilo se distribuye bien en los tejidos del cuerpo, posee un volumen de distribución aparente de 0,9 L / kg. Estudios in vitro con plasma humano; muestran que modafinilo está moderadamente unido a proteínas plasmáticas (~ 60%, principalmente a la albúmina).

Metabolismo
La principal vía de eliminación es el metabolismo (~ 90%), principalmente hepático, con la consiguiente eliminación renal de los metabolitos.

El metabolismo se produce a través de desamidación hidrolítica, S-oxidación, hidroxilación del anillo aromático y la conjugación del metabolito formando el glucurónido.

Estudios in vitro, han demostrado que modafinilo puede inhibir el P450 IIC19, y ligeramente induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, y CYP3A4; así como suprimir la actividad de la CYP2C9. Modafinilo puede inducir su propio metabolismo en dosis iguales o superiores a 400 mg / día.

El ácido de modafinilo es el principal metabolito, el cual se excreta en la orina con al menos otros seis metabolitos presentes en concentraciones más bajas. Sólo el ácido de modafinilo y la sulfona llegan a ser apreciables,

Excreción
Menos del 10% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada por la orina, el ácido de modafinilo es la forma más frecuente de excreción de la droga en la orina (entre un 40% a 60% de la dosis administrada). La eliminación renal disminuye a medida que se incrementa la dosis, a una dosis de 50 mg, 80% se elimina por vía renal, y de 400 mg, 40% se elimina a través de esta vía; la alcalinización de la orina afecta la eliminación de modafinilo. Sólo un 1% de la dosis se elimina por las heces.

Poblaciones Especiales

Efecto de Género: La farmacocinética de modafinilo no se ve~~n~~ afectada por el género.

Efecto de la edad: Una ligera disminución (~ 20%) en el clearance oral (CL / F) de modafinilo se observó en sujetos con una edad media de 63 años (rango 53 a 72 años), pero el cambio no se consideró clínicamente significativo. Pacientes con dosis múltiples (300 mg / día) con una edad promedio de 82 años (rango de 67 a 87 años), los niveles medios de modafinilo en el plasma fueron aproximadamente dos veces mayores que los obtenidos en sujetos jóvenes. Debido a las potenciales interacciones de modafinilo con múltiples medicamentos que son administrados normalmente a los pacientes geriátricos, la diferencia aparente en la farmacocinética de modafinilo no puede atribuirse únicamente a los efectos del envejecimiento. Sin embargo, los resultados sugieren que el clearance de modafinilo puede estar reducido en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina ≤ 20 mL/ min) no se ve afectada significativamente en la farmacocinética de modafinilo, pero si la exposición al metabolito inactivo el cual se incrementa en 9 veces.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética y el metabolismo fueron objeto de estudio en pacientes con cirrosis hepática. En estos pacientes, el aclaramiento oral de modafinilo se redujo en un 60% y la concentración al estado de equilibrio se duplicó en comparación con pacientes sanos. La dosis de modafinilo debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Indicaciones:

Modafinilo está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes con excesiva somnolencia diurna, asociada con narcolepsia.

USOS:

Modafinilo se indica para mejorar la vigilia en pacientes con sueño excesivo asociado con:

- Narcolepsia: desorden del SNC caracterizado por somnolencia, acompañado a menudo por ataques repentinos de debilidad (cataplexia), y alteración del sueño nocturno. Ocasionalmente alucinaciones hipnagógicas (estado donde la persona está entre dormido y despierto) y/o parálisis soñolienta antes de caer dormido o despertar. El desorden involucra desregulación de la vigilia y el sueño.

- Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño. (OSAHS)

- Trastornos de sueños asociados con el trabajo (turnos) (SWSD)

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.
Vía: Oral
Dosis usual:

Modafinilo usualmente es administrado oralmente una vez al día en la mañana. La droga puede ser administrada en dos dosis divididas en la mañana y en la noche.

Aunque la administración con alimento puede retrasar la absorción gastrointestinal de Modafinilo por aproximadamente 30 minutos, los alimentos no afectan la extensión de la absorción y la droga puede ser administrada sin considerar los alimentos.

La dosis usual recomendada de Modafinilo para mejorar la vigilia en adultos y niños mayores de 16 años, que presentan excesiva somnolencia diurna asociada a narcolepsia es de 200 mg al día.

Aunque la dosis de 400 mg al día también es tolerada, no hay evidencias consistentes que indiquen que esta dosis provee beneficios clínicos adicionales más allá de los que provee la dosis de 200 mg al día.

El daño hepático puede provocar disminución del clearance de Modafinilo. EL clearance de Modafinilo fue disminuido hasta en 60% y la concentración del estado estacionario fue el doble en pacientes con daño hepático severo y cirrosis. Sin embargo la dosis de Modafinilo se puede reducir a 100 mg al día.

No existe información suficiente sobre la inocuidad del fármaco en pacientes con deterioro renal severo. En algunos pacientes (clearance de creatinina 16,6 mL/min) una dosis única de 200 mg de Modafinilo no produce mayor exposición a modafinilo como droga intacta, pero resulta mayor exposición al metabolito ácido pero es inactivo y parece no contribuir con los efectos estimulantes del SNC.

Debido a que la eliminación de Modafinilo y sus metabolitos puede estar reducida con la edad, se debe

considerar utilizar dosis más bajas que la dosis usualmente recomendada en los pacientes ancianos. En suma, se debe considerar la posibilidad que el paciente geriátrico pueda disminuir su función renal y/o hepática.

Contraindicaciones:

Modafinilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al modafinilo, armodafinilo o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
No hubo evidencia de tumores asociados con la administración de modafinilo.

Mutagénesis:
Modafinilo no mostró evidencia de potencial mutagénico o clastogénico producto de la administración de modafinilo.

Deterioro de la fertilidad:
No se observaron efectos sobre la fertilidad.

Cambios en los ensayos de laboratorio:
Se ha asociado la administración de modafinilo con un incremento de las enzimas hepáticas gamma glutamiltransferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (AP).

Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente observados (≥ 5%) asociados con el uso de modafinilo fueron cefalea, náuseas, nerviosismo, rinitis, diarrea, ansiedad, insomnio, palpitaciones, mareos y dispepsia.

Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con modafinilo fueron cefalea (2%), náuseas, ansiedad, mareos, insomnio, dolor de pecho y nerviosismo (cada uno de <1%).

Otros eventos adversos en donde la incidencia es igual o menor al 5%, son: síntomas parecidos a un resfrió, dolor de pecho, rigidez del cuello, escalofríos, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, sequedad de la boca, salivación excesiva, perdida del apetito, anorexia, constipación, flatulencia, ulceración bucal, sed, eosinofília, edema, depresión, parestesia, somnolencia, hipertonía, discinesia, hipercinesia, agitación, confusión, tremor, vertigo, faringitis, epistaxis, asma, sudoración, herpes, ambliopía, visión anormal, alteración del gusto, hematuria, piuria, rash, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis.

Potencial abuso y dependencia
Además de su efecto promotor de la vigilia y el aumento de la actividad locomotora en animales, en los seres humanos, modafinilo produce efectos psicoactivos, euforia, alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y los sentimientos, efectos típicos de otros estimulantes del SNC.

Los médicos deben seguir a los pacientes de cerca, especialmente aquellos con un historial de abuso de drogas y / o estimulantes (por ejemplo, el metilfenidato, anfetaminas o cocaína). Los pacientes deben ser observados para detectar signos de abuso o uso indebido (por ejemplo, de incremento de la dosis de drogas o un comportamiento de búsqueda).

Retiro del medicamento
No fueron observados síntomas específicos de la retirada del medicamento, aunque la somnolencia en los pacientes con narcolepsia regresó.

Precauciones y Advertencias:

Modafinilo sólo debe utilizarse en pacientes que han tenido una evaluación completa de su somnolencia excesiva y un diagnóstico de narcolepsia. Dicha evaluación consiste generalmente de una historia, un examen físico completo y puede ser complementado con pruebas de laboratorio. Algunos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su excesiva somnolencia.

Aunque modafinilo no ha demostrado producir un deterioro funcional, cualquier droga que afecta~~n~~ a la SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o habilidades motoras. Los pacientes deben ser prevenidos sobre la conducción de automóviles o de otra maquinaria peligrosa.

Erupción cutánea grave, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, Erupción cutánea que requiere hospitalización y la interrupción del tratamiento se ha reportado en adultos y niños, en asociación con el uso de modafinilo. También se han reportado reacciones anafilácticas, angioedema y reacción de hipersensibilidad multiorgánica tras la terapia con modafinilo.

Modafinilo no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos bajo ninguna indicación.

La seguridad y eficacia en personas mayores de 65 años de edad no ha sido establecida. La experiencia en un número limitado de pacientes que eran mayores de 65 años de edad muestra una incidencia de efectos adversos similar a pacientes de otros grupos etarios.

En pacientes ancianos, la eliminación de modafinilo y sus metabolitos pueden reducirse como consecuencia del envejecimiento. Por lo tanto, se debe considerar el uso de dosis más bajas en esta población.

Los pacientes con niveles anormales de sueño que toman modafinilo deben ser advertidos de que su nivel de vigilia puede no regresar a la normalidad. Los pacientes con exceso de sueño, incluidos los que tomaron modafinilo, deben ser reevaluados con frecuencia por su grado de somnolencia y, si el caso lo amerita, evitar conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

Eventos adversos psiquiátricos han sido reportados en pacientes tratados con modafinilo, los que han incluido manía, delirios, alucinaciones e ideación suicida, provocando algunos casos de hospitalización. Muchos, pero no todos, de los pacientes que experimentaron estos eventos psiquiátricos, tenían una historia psiquiátrica previa.

La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse reducida cuando se utilizan en forma concomitante con modafinilo, incluso durante el mes después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda utilizar concomitantemente métodos alternativos a los anticonceptivos orales para los pacientes tratados con modafinilo y durante un mes después de la interrupción de modafinilo.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis, el aclaramiento del fármaco puede verse reducido, debería reducirse la dosis de modafinilo en este tipo de pacientes.

Los pacientes con historial de hipertrofia ventricular izquierda, poseen un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos. Precaución en pacientes con prolapso de la válvula mitral, ya que con el uso de estimulantes del SNC, aumenta el riesgo de eventos cardíacos adversos (dolor de pecho, palpitaciones, arritmia, disnea, transitorio cambio de la onda T en el ECG).

El modafinilo no ha sido evaluado en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o angina inestable, en este tipo de pacientes se recomienda administrar con precaución.

Debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento con ciclosporinas ya que los niveles sanguíneos de estas últimas pueden verse reducidos cuando se administra concomitantemente de modafinilo. Se debe monitorizar las concentraciones plasmáticas de ciclosporinas y realizar el ajuste de la dosis cuando sea necesario.

No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otro). Este medicamento puede ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza durante la lactancia. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico contra los riesgos antes de recetar este medicamento durante la lactancia. No se sabe si modafinilo se excreta en la leche humana materna y se desconocen los potenciales efectos adversos en el lactante producto de la exposición a la droga, se debe tener precaución con su uso en mujeres que den de amamantar.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos que estimulan el SNC.

Triazolam – Cuando se administra junto con modafinilo la concentración máxima y el área bajo la curva de triazolam se redujo en un 42% y 59%, respectivamente, la vida media de eliminación se redujo en aproximadamente una hora después de el tratamiento con modafinilo.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) - Los estudios de interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa no se han realizado. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran concomitante los Inhibidores de la MAO y modafinilo.

Anticonceptivos orales – La administración de modafinilo a mujeres en terapia con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia del tratamiento.

Ciclosporina – la concomitancia de modafinilo con ciclosporinas puede disminuir los niveles de ciclosporina en sangre cerca de un 50%, aumentando el metabolismo de ciclosporina.

Posibles interacciones con medicamentos que inhiban, induzcan o se metabolizan por el citocromo P-450 - En estudios in vitro usando cultivos primarios de hepatocitos humanos, mostraron que modafinilo induce ligeramente a CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Aunque los resultados de la inducción basada en experimentos in vitro no son necesariamente predictivos de la respuesta in vivo, se debe administrar modafinilo con precaución cuando se administra con fármacos que dependen de estas tres enzimas para su eliminación. Concretamente, se podrían alterar los niveles en sangre de ciclosporinas.

La exposición de los hepatocitos humanos in vitro, a modafinilo produjo una aparente supresión de la actividad de CYP2C9 que sugiere que hay una potencial interacción metabólica entre el modafinilo y los sustratos de esta enzima, por ejemplo (warfarina y fenitoína).

En estudios in vitro mostraron que el modafinilo inhibe reversiblemente CYP2C19. CYP2C19 también es inhibido de forma reversible, con una potencia similar, por un metabolito circulante de modafinilo. Los medicamentos que en gran parte se elimina por CYP2C19, son diazepam, propranolol, fenitoína, clopidogrel, tolvaptan cuya concomitancia puede prolongar el tiempo de vida media de estas drogas.

CYP2C19 también proporciona una vía accesoria para el metabolismo de ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la clomipramina y desipramina), que son principalmente metabolizados por el CYP2D6. En los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos y poseen deficiencia de CYP2D6 (es decir, aquellos que son metabolizadores pobres de debrisoquina; 7-10% de la población caucásica, similar o inferior en otros las poblaciones), el metabolismo por CYP2C19 pueden aumentar considerablemente. Modafinilo puede causar elevación de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos en este subgrupo de pacientes.

Además, debido a la participación parcial del CYP3A4 en la eliminación metabólica de modafinilo, La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina), o inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol) puede alterar los niveles plasmáticos de modafinilo.

Sobredosificación:

Las manifestaciones de estas sobredosis incluyen excitación o agitación, insomnio, y leve o moderadas elevaciones en los parámetros hemodinámicos. Otros efectos observados con dosis altas de modafinilo durante los estudios clínicos incluyen ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitaciones, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina.

Tratamiento:
No hay antídoto específico a los efectos tóxicos de la sobredosis de modafinilo. Tal sobredosis se debe manejar con la instauración de todas las medidas de apoyo, incluyendo el monitoreo cardiovascular. Si no hay contraindicaciones, puede ser considerada la inducción a emesis o lavado gástrico.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ALEXIA / ALEXIA FORTE

Antihistamínico



Descripcion:

ALEXIA / ALEXIA FORTE contiene Fexofenadina, un antihistamínico, antagonista de los receptores H1 de histamina periféricos.

Composición:

Cada comprimido de ALEXIA contiene:
Fexofenadina 120 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido de ALEXIA FORTE contiene:
Fexofenadina 180 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

ALEXIA: Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos
ALEXIA FORTE: Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Fexofenadina es un antagonista de los receptores H1 de histamina periféricos. Fexofenadina es un metabolito activo de la terfenadina..Estudios en animales han demostrado que fexofenadina inhibe el broncoespasmo inducido por antígenos y la liberación de histamina de los mastocitos. Fexofenadina carece de efectos anticolinérgicos o actividad antagonista alfa-1-adrenérgica. Además, no se apreciaron efectos sedantes u otros sobre el sistema nervioso central (SNC).

El metabolismo de fexofenadina no depende del citocromo P450, por lo que puede ser utilizada en pacientes con problemas hepáticos, o en pacientes que requieren la administración concomitante de otros fármacos que utilizan esa vía.

Estudios clínicos han determinado que fexofenadina, incluso a dosis altas (240 miligramos dos veces al día) es seguro en pacientes con rinitis alérgica estacional. Los estudios no revelaron alteraciones electrocardiográficas, incluido el intervalo QT. Además, la cardiotoxicidad asociada con niveles elevados de fexofenadina no ha sido reportada en estudios con animales; y aunque existen medicamentos que han demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de fexofenadina, la cardiotoxicidad observada con elevados niveles de terfenadina no se ha reportado tras la administración de fexofenadina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Fexofenadina, es un antihistamínico con actividad selectiva por el receptor H1. Ambos enantiómeros de fexofenadina muestran efectos antihistamínicos aproximadamente equipotentes. Los estudios de distribución en ratas indicaron que fexofenadina no cruza la barrera hematoencefálica.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
Fexofenadina se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima en un tiempo promedio de 2,6 horas.

La farmacocinética de fexofenadina es lineal hasta dosis de 240 mg (120 mg dos veces al día). La co-administración de fexofenadina con comidas ricas en grasas redujo el área bajo la curva promedio y la concentración plasmática máxima (C max) en un 30% y un 47%, respectivamente. A pesar de que el área bajo la curva y la Cmax de fexofenadina se redujeron cuando se administró con alimentos, no hubo efectos clínicamente significativos sobre la velocidad y grado de absorción de fexofenadina.

La biodisponibilidad oral de fexofenadina puede reducirse significativamente cuando se administra con jugo de pomelo, naranja o de manzana, disminuyendo entre un 60% a 70% el área bajo la curva y la Cmax después de la co-administración de fexofenadina con estos jugos.

Distribución
Fexofenadina muestra una unión a proteínas plasmáticas entre un 60% y 70%, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida 1. Posee un volumen de distribución de 5.4 a 5.8 L/Kg.

Metabolismo
Alrededor del 5% de la dosis se metaboliza, el 3,5% es transformado en un metabolito éster metílico que sólo se encuentra en las heces y hace suponer que es producto del metabolismo hecho por la microflora intestinal. En el hígado, sólo entre el 0,5% y el 1,5% es metabolizado por el citocromo P450 3A (4) dando un metabolito inactivo.

Excreción
El tiempo de vida media de fexofenadina es de 14,4 horas. El 80% y el 11% de la dosis de fexofenadina se recuperan en las heces y en la orina, respectivamente. Debido a que la biodisponibilidad absoluta de clorhidrato de fexofenadina no se ha establecido, no se sabe si el componente fecal representa lo que no se ha absorbido de la droga o es el resultado de la excreción biliar. Posee un clearance total de 14 a 18 mL/min/Kg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal:
En sujetos con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 41-80 ml / min) e insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 11-40 ml / min), las concentraciones plasmáticas máximas de fexofenadina fueron un 87% y un 111% mayores, respectivamente, y los tiempos de vida media fueron un 59% y un 72% mayores, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes sometidos a diálisis (clearance de creatinina ≤ 10 ml / min) fueron un 82% superiores y la vida media fue de un 31% mayor que la observada en sujetos sanos. Basado en el aumento de biodisponibilidad y la vida media, una dosis de 60 mg una vez al día se recomienda como dosis inicial en pacientes adultos con función renal disminuida.

Pacientes con insuficiencia hepática:
La farmacocinética de fexofenadina en sujetos con insuficiencia hepática no difiere sustancialmente de la observada en sujetos sanos.

Pacientes geriátricos:
En sujetos ≥ 65 años, la concentración plasmática máxima de fexofenadina fue un 99% superior a la observada en pacientes jóvenes (< 65 años). El tiempo de vida media de fexofenadina es similar al observado en pacientes jóvenes.

Pacientes pediátricos:
En un análisis farmacocinético, los pacientes pediátricos (6 meses a 12 años de edad) con rinitis alérgica, fueron comparados con sujetos adultos. En pacientes pediátricos de 6 a 12 años el clearance oral aparente estimado de fexofenadina fue en promedio un 44% menor que en adultos, mientras que en pacientes de 2 a 5 años de edad fue un 36% menor, en comparación con sujetos adultos.

La administración de una dosis de 15 mg de fexofenadina a pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad y una dosis de 30 mg en sujetos pediátricos de 2 a 11 años de edad produjeron exposiciones comparables a las

observadas con la dosis de 60 mg administrada en adultos.

Influencia del género:
La diferencia de género no es clínicamente significativa en la farmacocinética de fexofenadina.

Indicaciones:

Rinitis alérgica estacional: alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional en adultos y niños mayores de 12 años.
Urticaria idiopática crónica: alivio de los síntomas asociados con la urticaria idiopática crónica en adultos y niños mayores de 12 años.

Posología y Administración:

Vía : Oral
Dosificación adultos:

Adultos y niños mayores de 12 años, la dosis recomendada de fexofenadina es de 120 mg una vez al día o si fuera necesario aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.

Contraindicaciones:

No administrar en casos de hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
No hay evidencia de carcinogenicidad, en los distintos ensayos realizados en ratones y ratas.

Mutagénesis:
Estudios in vitro e in vivo no revelaron evidencia de mutagenicidad.

Deterioro de la fertilidad:
En los estudios de fertilidad en ratas, se observo reducción en el número de implantaciones y un aumento de las pérdidas postimplantación, en relación con el aumento de la dosis.

Cambios en los exámenes de laboratorio:
Se ha reportado leucopenia, disminución del conteo de plaquetas y disminución de la bilirrubina tras la administración de fexofenadina.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (incidencia comprendida entre el 1% y el 10%) tras la administración de fexofenadina son dismenorrea*, cefalea*, dorsolumbalgia*, tos, infección del tracto respiratorio superior, fiebre, otitis, vómitos, diarrea, somnolencia / fatiga, rinorrea, dispepsia, mareos*, dolor de extremidades*.

Los eventos que se han notificado en raras ocasiones son: insomnio, nerviosismo, alteraciones del sueño, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema, opresión torácica, disnea, enrojecimiento, prurito y erupciones cutáneas).

(*) Sólo en adultos.

Precauciones y Advertencias:

La absorción de fexofenadina puede disminuir si se administra simultáneamente con antiácidos que contengan aluminio o magnesio; o si se ingiere el medicamento junto con jugo de pomelo, naranja o manzana.

Uso pediátrico
La dosis recomendada de fexofenadina en pacientes pediátricos de 6 meses a 11 años de edad se basa en la comparación farmacocinética de fexofenadina entre adultos y pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia de fexofenadina en pacientes menores de 6 meses de edad no ha sido establecida.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Embarazo Categoría C. No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos a dosis equivalentes a 30 veces la exposición máxima recomendada en humanos.

No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Fexofenadina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Efectos no teratogénicos: en ratas expuestas a una dosis equivalente a 3 veces la exposición máxima recomendada en humanos, se observo una disminución en la ganancia de peso de las crías y una disminución de la supervivencia de las mismas.

Lactancia: No se sabe si fexofenadina se excreta en la leche humana. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres durante la lactancia. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra fexofenadina a una mujer que da de amamantar.

Interacciones:

La administración concomitante de fexofenadina con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio, puede producir una disminución del área bajo la curva de fexofenadina en un 41% aproximadamente, y una disminución en la concentración plasmática máxima de un 43%.

Fexofenadina posee un metabolismo hepático mínimo (aproximadamente el 5%). Sin embargo, la co-administración de fexofenadina con ketoconazol o eritromicina puede producir elevación de las concentraciones plasmáticas de fexofenadina en pacientes sanos.

La administración junto con jugo de pomelo, naranja o manzana puede reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de fexofenadina debido a una disminución en la absorción de fexofenadina.

Sobredosificación:

Las manifestaciones de la sobredosificación con fexofenadina son; mareos, somnolencia y sequedad bucal.

Tratamiento:
En caso de sobredosis, considerar las medidas habituales para eliminar cualquier fármaco no absorbido (inducción a emesis, lavado gástrico, etc.). Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis no elimina eficazmente fexofenadina de la sangre.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.

ALIZON

Anticonceptivo oral



Bibliografia:

1. Folleto producto Etinilestradiol/Clormadinona Comprimidos Recubiertos 2 mg/0,03 mg, Publicado por la AEMPS. Fecha revisión del texto: febrero/2019.

2. Chlormadinone CMVP Summary report, 2000.

3. Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethinylestradiol 3mg/20microg (24/4 day regimen): a review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. Drugs. 2007; 67 (12):1749-65.

4. Honjo H, Ishiera M, Osawa Y, Kirdani RY. The metabolic fate of Chlormadinone acetate in baboon. Steroids 1976 Jan; 27(1): 79-98.

5. Hyder SM. Chiappetta C, Stancel GM: Synthetic Estrogen 17-Ethinyl Estradiol Induces Pattern of Uterine Gene ExpressionSimilar to Endogenous Estrogen 1711-Estrad iol. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 740-747

6. LabhsetwarAP. Studies on themode of action of oralcontraceptives: effect of chlormadinone on pituitary FSHand LH contents of the female rat. J Reprod Fertil. 1968 Oct:17(1):101-10.

7. Martelli A. Mattioli F, Ghia M, Mereto E and Brambilla G; Comparative study of DNA repair induced by cyproterone acetate, chlormadinone acetate and megestrol acetate in primary cultures of human and rat heptocytes; Carcinogenesis 1996.17(5):1153-1156

8. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. Drugs. 2003;63 (5):463-92.

9. Rosner JM, de Pérez Bedés GD, Guerra Mde O. The action of chlormadinone acetate on the estradiol uptake by rat organ cultures. Am J Obstet Gynecol. 1972 Feb 1;112(3):430- 3.

10. Tanaka S, Honma S, Kambegawa A. The in vivo metabolism of chlormadinone acetate in guinea pig and the uptake of testosterone-3 H and chlormadinoneacetate-3 H in prostate of castrated male rat. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1980 Aug 20;56(8):1116-29.

11. Wehling M: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. Ann Rev Physiol 1997;

Composición:

Cada comprimido activo recubierto de color Rosado contiene:
Clormadinona acetato 2 mg
Etinilestradiol 0,03 mg
Excipientes: c.s.

Cada comprimido placebo recubierto de color Blanco contiene:
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Propiedades farmacodinámicas
La administración continua de los comprimidos recubiertos de color rosa (activos) Alizon, durante 21 días produce la inhibición de la secreción de las FSH y LH hipofisarias y por lo tanto la supresión de la ovulación. El endometrio prolifera y sufre transformación secretora. También cambia la consistencia del moco cervical. Esto impide la migración del esperma a través del canal cervical y cambia la motilidad del esperma.
La dosis diaria más baja de acetato de clormadinona para una supresión total de la ovulación es de 1,7 mg. La dosis de transformación endometrial total es de 25 mg por ciclo.
El acetato de clormadinona es un progestágeno antiandrogénico. Su efecto se basa en su capacidad para desplazar los andrógenos de sus receptores.

Eficacia clínica:
En ensayos clínicos en los cuales se investigó la administración de 0,03 mg de etinilestradiol + 2 mg de acetato de clormadinona durante un periodo de hasta 2 años en 1.655 mujeres, lo que implicaba más de 22.000 ciclos menstruales, se produjeron 12 embarazos. En 7 mujeres se produjeron errores en la administración del fármaco, enfermedades concomitantes que provocaban náuseas o vómitos, o se administraron durante el periodo fértil otros medicamentos conocidos concomitantemente, que podían disminuir la eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales.

Índice de Pearl	**Número de embarazos**	**Índice de Pearl**	**Intervalo de confianza del 95%**
Uso práctico	12	0,698	[0,389; 1,183]
Uso teórico	5	0,291	[0,115; 0,650]

Propiedades farmacocinéticas

Acetato de clormadinona (ACM):
Absorción:
Después de la administración oral el acetato de clormadinona se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad sistémica del ACM es alta ya que no está sujeto al metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas.
Distribución:
La fracción de ACM unida a proteínas plasmáticas humanas, principalmente albúmina asciende a más del 95%. Sin embargo, el ACM no tiene afinidad de unión a SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales) o CBG (globulina transportadora de corticosteroides.) En el organismo, el ACM se almacena fundamentalmente en el tejido graso.
Metabolismo:
Diversos procesos de reducción y oxidación y conjugación con glucurónidos y sulfato dan lugar a una gran variedad de metabolitos. Los principales metabolitos en el plasma humano son el 3 - y 3 -hidroxi-ACM, cuyas semividas no difieren esencialmente de la del acetato de clormadinona no metabolizado. Los metabolitos 3-hidroxi muestran una actividad antiandrogénica similar al propio ACM. En orina. los metabolitos del ACM están predominantemente conjugados. Después de la hidrólisis enzimática el principal metabolito es el 2 -hidroxi-ACM además de los metabolitos 3- hidroxi y metaboiltos dihidroxi.
Eliminación:
El ACM se elimina del plasma con una semivida de aproximadamente 34 horas (después de una dosis única) y de 36-39 horas (después de dosis múltiples). El ACM y sus metabolitos se excretan tanto por vía renal como fecal aproximadamente en iguales cantidades después de la administración oral.

Etinilestradiol (EE):
Absorción:
El EE se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral; las concentraciones

plasmáticas máximas se alcanzan después de 1,5 horas. Debido a la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es sólo de aproximadamente el 40% y está sujeta a considerables variaciones interindividuales (20-65%).
Distribución:
Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol reflejadas en la literatura varían considerablemente. Aproximadamente el 98% del etinilestradiol está unido a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina.
Metabolismo:
Al igual que los estrógenos naturales, el etinilestradiol es biotransformado por la vía del citocromo P-450 a través de una hidroxilación del anillo aromático. El principal metabolito es el 2- hidroxietinliestradiol que es de nuevo metabolizado a otros metabolitos y conjugados. El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. En la orina se encuentran principalmente glucurónidos y en la bilis y plasma principalmente sulfatos.
Eliminación:
La semivida plasmática media del etinilestradiol es de aproximadamente 12-14 horas. El etinilestradiol se excreta por vía renal y fecal en una proporción de 2:3. El sulfato de etinilestradiol excretado en la bilis después de la hidrólisis por las bacterias intestinales está sujeto a circulación enterohepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:
La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las notables diferencias entre especies animales y humanos, los resultados de los experimentos en animales con estrógenos tienen sólo un valor predictivo limitado para su uso en humanos. En animales de experimentación, dosis relativamente pequeñas de etinilestradiol un estrógeno sintético frecuentemente usado en anticonceptivos orales tuvo efecto embrioletal; se han observado anomalías del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos. Estos efectos se consideran específicos de la especie.
El acetato de clormadinona ha mostrado efectos embrioletales en conejos, ratas y ratones. Además, se observó teratogenicidad a dosis embriotóxicas en conejos y a la dosis más baja probada (1mg/kg/día) en ratones. No está clara la significación de estos hallazgos para la administración en humanos.
Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de toxicidad crónica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron riesgos especiales para el ser humano aparte de los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Indicaciones:

Prevención del embarazo y es útil para tratar signos de androgenización, tales como el acné.

Posología y Administración:

Administración de los comprimidos recubiertos
Se debe tomar un comprimido recubierto de color rosa (activo) diariamente, a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos de un intervalo de siete días tomando comprimidos recubiertos de color blanco (placebo); la hemorragia por deprivación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración del último comprimido recubierto de color rosa (activo). Tras el intervalo de siete días de toma de comprimidos de color blanco (placebo), deberá reanudarse la toma con el primer comprimido recubierto de color rosa (activo) del siguiente blíster de Alizon, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.

El primer comprimido de color rosa (activo) recubierto se debe extraer del blíster, eligiendo el marcado que coincide con el día correcto de la semana y tragarse entero, con un poco de líquido si es necesario. Los demás comprimidos deben tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Cómo iniciar la administración de los comprimidos recubiertos:
Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual)

El primer comprimido recubierto de color rosa (activo) se debe tomar el primer día del ciclo natural de la mujer, es decir el primer día de la siguiente menstruación. Si el primer comprimido recubierto de color rosa (activo) se ha

tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de siete días libres de medicación.

El primer comprimido recubierto de color rosa (activo) también puede tomarse en el 2° a 5° quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este caso se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los 7 primeros días de administración.

Si la menstruación ha comenzado hace más de 5 días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar Alizon.

Cambio desde otro anticonceptivo hormonal a Alizon:
Cambio desde un progestágeno solo ("minipíldora"):
El primer comprimido recubierto de color rosa (activo) Alizon se debe tomar el día después de haber dejado la medicación de progestágeno sólo. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los primeros siete días.

Cambio desde una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal:
Se puede empezar a tomar Alizon el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los primeros siete días.

Cambio desde un anillo vaginal o parche transdérmico:
El uso de Alizon comprimidos recubiertos es preferible que se inicie el día después de la eliminación del anillo o parche, pero como tarde el día siguiente al intervalo sin anillo y sin parche.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre:
La administración de Alizon se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre:
La administración a madres no lactantes se puede empezar 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales de anticoncepción de barrera. Si la administración postparto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas de barrera durante los primeros siete días.

Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o se debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia:
Alizon no debe ser tomado por mujeres en periodo de lactancia.

Después de suspender el uso de Alizon:
Tras finalizar la administración de Alizon, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

Administración irregular de un comprimido:
Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, pero no han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar el anterior, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma de los comprimidos de forma habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar el comprimido, la protección anticonceptiva puede estar disminuida. El manejo de los comprimidos faltantes puede guiarse según las siguientes dos reglas básicas:
1. La toma de comprimido no puede discontinuarse por más de 7 días.
2. La toma de comprimidos de 7 días ininterrumpidos es requerida para mantener la supresión adecuada de eje hipotalámico-pituitaria-ovario.

El último comprimido olvidado deberá ser tomado inmediatamente aun cuando esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Los otros comprimidos deben ser tomados como de costumbre. Adicionalmente deberá usarse otras medidas anticonceptivas mecánicas, por ej. Condones, durante los siguientes 7 días. Si la toma de comprimidos se hubiera omitido en la semana 1 del ciclo de la mujer, y ha mantenido relaciones sexuales durante los 7 días previos al olvido de comprimidos (incluyendo el intervalo libre de comprimidos) la

posibilidad del embarazo deberá ser considerada. Cuando más comprimidos se olvidan y más cerca se esté del intervalo regular libre o de descanso de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

Si el envase en uso contiene menos de 7 comprimidos, el envase siguiente de Alizon deberá ser iniciado tan pronto el envase se haya terminado, es decir no deberá haber un intervalo entre envases. Probablemente no se presentará sangrado por deprivación normal hasta que el segundo envase se haya usado, sin embargo puede ocurrir sangrado intermenstrual o spotting durante la administración de los comprimidos. Si no se presenta sangrado por deprivación luego de tomar el segundo envase, deberá realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea:
Si aparecieran vómitos o diarrea intensa durante las 4 horas siguientes a la administración de los comprimidos, la absorción puede ser incompleta y la anticoncepción no está asegurada. En este caso se deberán seguir las instrucciones indicadas en "Administración irregular del comprimido". Se debe continuar con la administración de Alizon.

Instrucciones para mujeres que deseen anticoncepción y padecen concomitantemente de acné papulopustular moderado:
El tratamiento del acné debe ser manejado en estrecha cooperación con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con Alizon no es un tratamiento de primera línea y solo está indicado en mujeres que deseen anticoncepción y para las cuales el uso de un producto anticonceptivo debe ser cuidadosamente evaluado. En mujeres que padecen de acné papulopustular moderado una mejoría de los síntomas del acné pueden esperarse 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de Alizon. Si la aparición de la acción no es observada luego de tres ciclos de medicación, un tratamiento alternativo del acné debe ser considerado.

Las pacientes deben ser informadas acerca de la recurrencia potencial de los síntomas del acné luego de la discontinuación del tratamiento.

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación. Alizon debería interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

• trombosis arterial o venosa o antecedente (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus).
• predisposición hereditaria o adquirida de trombosis arterial o venosa, como resistencia a la proteína C activada (APC), déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
• signos iniciales o prodrómicos de trombosis, tromboflebitis o síntomas embólicos (por ejemplo, episodio isquémico transitorio, angina de pecho).
• cirugía programada (al menos con antelación de 4 semanas) y durante un periodo de inmovilización, como el que se produce tras un accidente (por ejemplo, una escayola)
• diabetes mellitus con síntomas vasculares
• pérdida del control de la diabetes mellitus
• hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente por encima de 140/90 mm Hg)
• hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad
• prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo previo o terapia con estrógenos
• síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, alteraciones del flujo biliar
• antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos
• dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal
• primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
• presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o de útero
• alteraciones graves del metabolismo lipídico
• pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave
• primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales
• antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales ("migraña acompañada")
• alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas

• alteraciones motoras (particularmente paresia)
• aumento de ataques epilépticos
• depresión grave
• otosclerosís deteriorante durante embarazos anteriores
• amenorrea de causa desconocida
• hiperplasia endometrial
• hemorragia genital de causa desconocida.
• hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o a alguno de los excipientes.

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia por disrupción, manchado (spotting), cefalea y mastalgia. Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de Alizon en un estudio clínico con 1.629 mujeres. Las frecuencias son definidas a continuación:

Muy frecuentes ≥ 1/10
Frecuentes (≥1/100 a < 1/ 10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥1/ 10.000 a < 1/ 1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos psiquiátricos:
Frecuente: estado depresivo serio, excitabilidad, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuente: mareos, migraña (y/o empeoramiento de la misma)

Trastornos oculares:
Frecuentes: alteraciones visuales.
Raras: conjuntivitis, intolerancia a las lentes de contacto

Trastornos del oído y del laberinto:
Raras: pérdida repentina de audición, acúfenos.

Trastornos vasculares:
Raras: hipertensión arterial, hipotensión, colapso cardiovascular. varices, trombosis venosa

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: náuseas.
Frecuentes: vómitos.
Poco frecuentes: dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: acné.
Poco frecuentes: pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca.
Raras: urticaria, reacción alérgica de la piel eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertricosis.
Muy raras: eritema nodoso

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Poco frecuentes: lumbalgia, trastornos musculares

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Muy frecuentes: secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea.

Frecuentes: dolor en la parte inferior del abdomen.
Poco frecuentes: galactorrea, fibroadenoma de la mama, candidiasis vaginal.
Raras: aumento de las mamas, vulvovaginitis, menorragia, síndrome premenstrual.

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: hipersensibilidad al fármaco incluido reacciones alérgicas de la piel.

Trastornos generales:
Frecuentes: cansancio, pesadez en las extremidades, edema, aumento de peso.
Poco frecuentes: pérdida de la libido, diaforesis.
Raras: aumento del apetito.

- Investigaciones:
Frecuentes: aumento de la presión arterial.
Poco frecuentes: cambios en los lípidos sanguíneos, incluida hipertrigliceridemia

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos orales conteniendo 0,03 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona:
• La administración de anticonceptivos orales combinados está asociada a un riesgo más elevado de padecer enfermedades tromboembólicas arteriales y venosas (tales como trombosis venosa, embolia pulmonar ictus, infarto de miocardio). Este riesgo puede aumentar debido a factores adicionales.
• Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de anticonceptivos orales combinados.
• En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser potencialmente mortales.
• Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica.
Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección advertencias y precauciones.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias
El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otro método anticonceptivo.
La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, ictus o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.
Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Alizon y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar los comprimidos recubiertos. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que contacte con el médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe continuar.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares
• Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, ictus cerebral, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros.
• Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia del tromboembolismo venoso (TEV) en mujeres sin factores de riesgo conocidos de TEV con el uso de estrógenos en dosis bajas (<50 mcg de EE) AOC oscila entre unos 20 casos por 100.000 mujeres/año (AOC conteniendo levonorgestrel) a 40 casos por 100.000 mujeres/año (AOC conteniendo desogestrel, gestodeno). Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100.000 embarazos. El tromboembolismo venoso es mortal en el 1-2% de los casos.
En casos extremadamente raros, la trombosis se ha descrito que se produce en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o de la retina y las arterias, en usuarias de la píldora anticonceptiva. No hay consenso en cuanto a si la ocurrencia de estos eventos está asociada con el uso de

anticonceptivos hormonales. Se desconoce si Alizon afecta al riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta cuando a la utilización de AOC se añaden los siguientes factores:
• edad
• antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo venoso en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar AOC
• largo periodo de inmovilización
• obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m2)

El riesgo de tromboembolismo arterial aumenta con los siguientes factores:
• edad
• tabaquismo: las mujeres mayores de 35 que deseen usar AOC deben ser informadas seriamente
• dislipoproteinemia
• obesidad (indice de masa corporal por encima de 30 k)g/m2).
• hipertensión arterial
• valvulopatia
• fibrilación auricular
• antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo arterial en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar un AOC.
• Migrañas

La presencia de un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial, respectivamente, también pueden constituir una contraindicación. La posibilidad de un tratamiento anticoagulante también debe tenerse en cuenta. Las mujeres que usen AOC han de ponerse en contacto con su médico en caso de experimentar síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis, el uso de AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una terapia adecuada anticonceptiva a causa de la teratogenicidad de la terapia con anticoagulantes
• Otras enfermedades relacionadas con la circulación sanguínea son la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.
• Cuando se valora la relación riesgo/beneficio se tiene que considerar que el tratamiento apropiado de esos factores puede reducir el riesgo de trombosis.
• Se debe tener en consideración el riesgo incrementado de tromboembolismo durante el puerperio.
• No está claro si existe una relación entre la tromboflebitis superficial y/o las venas varicosas y la etiología del tromboembolismo venoso.
• Los síntomas de trombosis arterial o venosa pueden ser:
- dolor y/o hinchazón en una pierna
- fuerte y repentino dolor torácico, independientemente de si el dolor irradia o no al brazo izquierdo
- disnea repentina, aparición repentina de tos de causa desconocida
- cefalea intensa e inesperada de larga duración
- pérdida repentina total o parcial de la visión, diplopía, problemas del habla o afasia
- mareo, colapso que puede incluir una crisis epiléptica focal
- debilidad repentina o disestesia significativa en un lado o en una parte del cuerpo
- alteraciones motoras
- dolor abdominal agudo.
Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Alizon se suspenderá si existe sospecha o confirmación de trombosis.
• Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos orales combinados (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser razón para discontinuar inmediatamente el anticonceptivo oral combinado.

Tumores
• Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el papiloma virus humano (PVH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, el número de parejas o el uso de anticonceptivos de barrera) (ver también "Examen médico").

• Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos comunicó un ligero aumento del riesgo relativo de cáncer de mama (RR = 1,24) en mujeres que están utilizando AOC. Durante un periodo de 10 años después de interrumpir el uso de AOC, este aumento del riesgo volvió gradualmente al riesgo basal relacionado con la edad. Estos estudios no hacen referencia a las causas. Puesto que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, la cifra por exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias de AOC actual y reciente es pequeña en relación con el riesgo global de cáncer de mama.
• En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos y en algunos casos todavía más raros tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos orales.
En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra abdominales potencialmente mortales. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra abdominal deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de Alizon.

Otras condiciones:
- Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman anticonceptivos orales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo oral y la hipertensión arterial clínica. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante el uso de Alizon. el médico debería retirar Alizon y tratar la hipertensión. El uso de Alizon puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.
- En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC.
- En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de anticonceptivos orales combinados hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de anticonceptivos orales combinados.
- Los AOC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos orales deben ser monitorizadas cuidadosamente.
- Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con historia de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberían evitar exposiciones al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos orales.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- Se han notificado casos de empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa durante el uso de AOC
- Se ha notificado la aparición o empeoramiento de las siguientes afecciones durante el embarazo o el uso de AOC, pero la evidencia de una relación con el uso de AOC no son concluyentes: ictericia y / o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición relacionada con la otosclerosis
- Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones de uso:
La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/afecciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

• epilepsia
• esclerosis múltiple
• tetania
• migraña
• asma
• insuficiencia cardiaca o renal
• corea minor
• diabetes mellitus
• enfermedad hepática
• dislipoproteinemia
• enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
• obesidad
• hipertensión arterial

• endometriosis
• varices
• flebitis
• alteraciones de la coagulación sanguínea
• mastopatía
• mioma uterino
• herpes gestacional
• depresión
• enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

Examen médico:
Antes de la prescripción de un anticonceptivo oral se debe realizar la historia clínica completa de la mujer y su familia, teniendo en consideración las contraindicaciones y los factores de riesgo y un examen médico que se repetirá anualmente durante el uso de Alizon. Es también necesario realizar un examen médico regular, ya que las contraindicaciones (por ejemplo, episodio isquémico transitorio) o los factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) pueden aparecer por primera vez durante el uso de los anticonceptivos orales. El examen médico incluye la medición de la presión arterial, la revisión de las mamas, el abdomen y los órganos genitales externos e internos, el frotis cervical y los análisis apropiados de laboratorio.

Se debe informar a la mujer que la administración de anticonceptivos orales, incluido Alizon, no protege frente a infecciones con el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia alterada:
La omisión de un comprimido (ver "Administración irregular de un comprimido"), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo:
Hemorragia por disrupción y manchado (spotting):
Todos los anticonceptivos orales pueden causar hemorragia vaginal irregular, hemorragia por disrupción y manchado (spotting) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de Alizon la hemorragia persiste o vuelve después de ciclos previos regulares se recomienda un examen exhaustivo con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de Alizon o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida.

Ausencia de hemorragia por deprivación:
Después de tomar los comprimidos recubiertos de color rosa (activos) por 21 días de tratamiento tiene lugar la hemorragia por deprivación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca la hemorragia por deprivación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo en el que no se ha olvidado tomar ningún comprimido, no se ha ampliado el periodo de 7 días de descanso, no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y debe continuarse con el uso de Alizon. Si Alizon no se ha tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia de la hemorragia por deprivación o si hay ausencia de hemorragia por deprivación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

No se deben tomar hierbas medicinales que contengan Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) junto con Alizon.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales tengan efectos negativos en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Alizon no está indicado durante el embarazo. Se debe descartar un embarazo antes de empezar la administración del fármaco. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Alizon, dicho tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Hasta la fecha los estudios epidemiológicos extensos no han demostrado evidencia clínica de efectos teratogénicos o fetotóxicos cuando se tomaron estrógenos accidentalmente durante el embarazo en combinación con otros progestágenos en dosis similares a las de Alizon. Aunque experimentos en animales han demostrado indicios de toxicidad para la función reproductora, los datos clínicos de más de 330 embarazos humanos expuestos a acetato de clormadinona no mostraron efectos embriotóxicos.

La lactancia se puede ver afectada por los estrógenos, ya que éstos pueden afectar a la cantidad y composición de la leche materna. Se pueden excretar pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroideos y/o sus metabolitos en la leche materna, lo que puede afectar al niño. Por lo tanto, Alizon no se debe utilizar durante la lactancia.

Interacciones:

Las interacciones del etinilestradiol, el estrógeno componente de Alizon con otros medicamentos podrían incrementar o reducir la concentración sérica de etinilestradiol. Si es necesario el tratamiento prolongado con estas sustancias activas, deberán usarse métodos anticonceptivos no hormonales. La reducción de la concentración sérica de etinilestradiol puede llevar a aumentar la frecuencia de hemorragia por disrupción y provocar desórdenes en el ciclo y afectar a la eficacia anticonceptiva de Alizon; concentraciones séricas elevadas de etinilestradiol pueden provocar un incremento en la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden reducir la concentración sérica de etinilestradiol:
• Todos los medicamentos que incrementan la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, metoclopramída) o afectan a la absorción (por ejemplo, carbón activado).
• Sustancias activas que inducen las enzimas microsomales hepáticas, tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepiléptícos (tales como carbamazepina, fenitoina y topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinilo, algunos inhibidores de la proteasa (por ejemplo, rítonavir) y la Hierba de San Juan.
• Ciertos antibióticos (por ejemplo, ampicilina, tetraciclina) en algunas mujeres, posiblemente debido a la disminución de la circulación enterohepática producida por los estrógenos.

Cuando junto con Alizon se sigue un tratamiento concomitante corto con estos medicamentos/sustancias activas deberá usarse un método anticonceptivo adicional de barrera durante el tratamiento y los primeros siete días posteriores. Con sustancias activas que reducen la concentración sérica de etinilestradiol por inducción de las enzimas microsomales hepáticas deben usarse métodos anticonceptivos adicionales de barrera hasta 28 días después de finalizado el tratamiento.
Si la administración concomitante del medicamento se prolonga hasta después de haber terminado los comprimidos del blíster del AOC, el siguiente envase del AOC debe iniciarse sin el periodo habitual de descanso.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol:
• Sustancias activas que inhiben la sulfonacíón del etinilestradiol en la pared intestinal, por ejemplo, el ácido ascórbico o el paracetamol.
• Atorvastatina (incrementa el AUC de etinilestradiol en un 20%).
• Sustancias activas que inhiben las enzimas microsomales hepáticas, como imidazol, antimicóticos (por ejemplo, fluconazol), indinavir o troleandomicina.

El etinilestradiol puede afectar al metabolismo de otras sustancias:
• Por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas y consecuentemente incremento de la concentración sérica de las sustancias activas como diazepam (y otras benzodiazepinas metabolizadas por hidroxilación), ciclosporina, teofilina y prednisolona.
• Por inducción de la glucuronidación hepática y consecuentemente reducción de la concentración sérica de por ejemplo, clofibrato, paracetamol, morfina y lorazepam.

El requerimiento de insulina o antidiabéticos orales puede verse alterado como consecuencia de los efectos en la tolerancia a la glucosa.

Esto también puede aplicarse a medicamentos tomados recientemente. Deberá revisarse la Ficha Técnica de los medicamentos prescritos por su posible interacción con Alizon.

Pruebas de laboratorio:
Durante la administración de un AOC se pueden ver afectadas algunas pruebas de laboratorio, como las pruebas de la función hepática, suprarrenal y tiroidea, las concentraciones plasmáticas de proteínas transportadoras (por ejemplo, SHGB, lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los carbohidratos, de coagulación y de fibrinolisis. La naturaleza y magnitud del efecto dependen en parte de la naturaleza y la dosis de las hormonas utilizadas.

Sobredosificación:

No hay información sobre efectos tóxicos graves en caso de sobredosis. Pueden aparecer los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y, en particular en el caso de niñas, ligera hemorragia vaginal. Puede ser necesario, pero solo en raras ocasiones, controlar los electrólitos, el balance hídrico y la función hepática.

Almacenaje:

Conservar a temperatura ambiente no por encima de 25°C

ALIZON 20

Anticonceptivo oral



Bibliografia:

1.Folleto producto ANGIE 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Ley Transparencia ISP. Diciembre 2014

Composición:

Cada comprimido activo recubierto de color rosado claro contiene:
Clormadinona acetato 2 mg
Etinilestradiol 0,02 mg
Excipientes: c.s.

Cada comprimido placebo recubierto de color blanco contiene:
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
La administración continua de Alizon 20 durante 24 días produce la inhibición de la secreción de las FSH y LH hipofisarias y por lo tanto la supresión de la ovulación. El endometrio prolifera y sufre transformación secretora. También cambia la consistencia del moco cervical. Esto impide la migración del esperma a través del canal cervical y cambia la motilidad del esperma.
La dosis diaria más baja de acetato de clormadinona para una supresión total de la ovulación es de 1, 7 mg. La dosis de transformación endometrial total es de 25 mg por ciclo.
El acetato de clormadinona es un progestágeno antiandrogénico. Su efecto se basa en su capacidad para desplazar los andrógenos de sus receptores.

Eficacia clínica:
En ensayos clínicos en los cuales se investigó la administración de 0,03 mg de etinilestradiol + 2 mg de acetato de clormadinona durante un periodo de hasta 2 años en 1.655 mujeres, lo que implicaba más de 22.000 ciclos menstruales, se produjeron 12 embarazos. En 7 mujeres se produjeron errores en la administración del fármaco, enfermedades concomitantes que provocaban náuseas o vómitos, o se administraron durante el periodo fértil otros medicamentos conocidos concomitantemente, que podían disminuir la eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales.

Índice de Pearl	Número de embarazos	Índice de Pearl	Intervalo de confianza del 95%
Uso práctico	12	0,698	[0,389; 1,183]
Uso teórico	5	0,291	[0,115; 0,650]

Propiedades farmacocinéticas:
Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Acetato de clormadinona (ACM):
Absorción:
Después de la administración oral el acetato de clormadinona se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad sistémica del ACM es alta ya que no está sujeto al metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas.
Distribución:
La fracción de ACM unida a proteínas plasmáticas humanas, principalmente albúmina, asciende a más del 95%. Sin embargo, el ACM no tiene afinidad de unión a SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales) o CBG (globulina transportadora de corticosteroides). En el organismo, el ACM se almacena fundamentalmente en el tejido graso.
Metabolismo:
Diversos procesos de reducción y oxidación y conjugación con glucurónidos y sulfato dan lugar a una gran variedad de metabolitos. Los principales metabolitos en el plasma humano son el 3 - y 3 - hidroxi-ACM, cuyas semividas no difieren esencialmente de la del acetato de clormadinona no metabolizado. Los metabolitos 3-hidroxi muestran una actividad antiandrogénica similar al propio ACM. En orina, los metabolitos del ACM están predominantemente conjugados. Después de la hidrólisis enzimática el principal metabolito es el 2 -hidroxi-ACM además de los metabolitos 3- hidroxi y metabolitos dihidroxi.
Eliminación:
El ACM se elimina del plasma con una semivida de aproximadamente 34 horas (después de una dosis única) y de 36-39 horas (después de dosis múltiples). El ACM y sus metabolitos se excretan tanto por vía renal como fecal aproximadamente en iguales cantidades después de la administración oral.

Etinilestradiol (EE):
Absorción:
El EE se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1,5 horas. Debido a la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es sólo de aproximadamente el 40% y está sujeta a considerables variaciones interindividuales (20-65%).
Distribución:
Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol reflejadas en la literatura varían considerablemente. Aproximadamente el 98% del etinilestradiol está unido a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina.
Metabolismo:
Al igual que los estrógenos naturales, el etinilestradiol es biotransformado por la vía del citocromo P- 450 a través de una hidroxilación del anillo aromático. El principal metabolito es el 2-hidroxietinilestradiol que es de nuevo metabolizado a otros metabolitos y conjugados. El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. En la orina se encuentran principalmente glucurónidos y en la bilis y plasma principalmente sulfatos.
Eliminación:
La semivida plasmática media del etinilestradiol es de aproximadamente 12-14 horas. El etinilestradiol se excreta por vía renal y fecal en una proporción de 2:3. El sulfato de etinilestradiol excretado en la bilis después de la hidrólisis por las bacterias intestinales está sujeto a circulación enterohepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:
La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las notables diferencias entre especies animales y humanos, los resultados de los experimentos en animales con estrógenos tienen sólo un valor predictivo limitado para su uso en humanos. En animales de experimentación, dosis relativamente pequeñas de etinilestradiol, un estrógeno sintético frecuentemente usado en anticonceptivos orales, tuvo efecto embrioletal; se han observado anomalías del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos. Estos efectos se consideran específicos de la especie.
El acetato de clormadinona ha mostrado efectos embrioletales en conejos, ratas y ratones. Además, se observó teratogenicidad a dosis embriotóxicas en conejos y a la dosis más baja probada (1 mg/kg/día) en ratones. No está clara la significación de estos hallazgos para la administración en humanos.
Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de toxicidad crónica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron riesgos especiales para el ser humano aparte de los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal. Tratamiento del Acné moderado en mujeres que se les ha indicado este anticonceptivo.

Posología y Administración:

Administración de los comprimidos recubiertos:
Se debe tomar un comprimido diariamente, a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 28 días consecutivos, la hemorragia por deprivación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración del último comprimido activo (rosa). Tras el intervalo de cuatro días de toma de comprimidos placebos (blancos), deberá reanudarse la toma con el primer comprimido del siguiente blister de Alizon 20, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.
El primer comprimido activo se debe extraer del blíster donde indica el número 1 y tragarse entero, con un poco de líquido si es necesario. Los demás comprimidos deben tomarse diariamente siguiendo la correlación de los números.

Cómo iniciar la administración de los comprimidos recubiertos:
Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual):
El primer comprimido recubierto se debe tomar el primer día del ciclo natural de la mujer, es decir el primer día de la siguiente menstruación. Si el primer comprimido recubierto con película se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de cuatro días libres de medicación.
El primer comprimido recubierto también puede tomarse en el 2° a 5° quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este caso se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los 7 primeros días de administración.
Si la menstruación ha comenzado hace más de 5 días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar Alizon 20.

Cambio desde otro anticonceptivo hormonal a Alizon 20:
Cambiar desde un anticonceptivo hormonal de 21 ó 22 días:
Todos los comprimidos del envase anterior deben ser terminados. El primer comprimido recubierto de Alizon 20 debe tomarse al día siguiente. En este caso, la administración de los comprimidos no se interrumpe y el paciente no tiene que esperar hasta su próxima retirada para empezar a sangrar. No son necesarias medidas adicionales anticonceptivas.
Cambio desde anticonceptivos hormonales combinados diarios (anticonceptivos de 28 días): La administración de Alizon 20 debe comenzar después del último comprimido del envase de anticonceptivos hormonales de 28 días (después de tomar 21 ó 22 comprimidos, por ejemplo). El primer comprimido recubierto de Alizon 20 debe tomarse al día siguiente. No hay ningún intervalo de tiempo entre la toma de los comprimidos y la paciente no tiene que esperar a su próxima retirada para empezar a sangrar. No son necesarias medidas adicionales anticonceptivas.
Cambio desde un progestágeno solo ("minipíldora"):
El primer comprimido recubierto de Alizon 20 se debe tomar el día después de haber dejado la medicación de progestágeno sólo. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los primeros siete días.
Cambio desde una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal:
Se puede empezar a tomar Alizon 20 el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los primeros siete días.
Cambio desde un anillo vaginal o parche transdérmico:
El uso de Alizon 20 comprimidos es preferible que se inicie el día después de la eliminación del anillo o parche, pero como tarde el día siguiente al intervalo sin anillo y sin parche.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre:
La administración de Alizon 20 se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre:
La administración a madres no lactantes se puede empezar 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales de anticoncepción de barrera.
Si la administración post-parto comienza pasado más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas de barrera durante los primeros siete días.
Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o se debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia:
Alizon 20 no deber ser tomado por mujeres en periodo de lactancia.

Después de suspender el uso de Alizon 20:
Tras finalizar la administración de Alizon 20, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

Administración irregular de un comprimido:
Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, pero no han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar el anterior, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma de los comprimidos de forma habitual.
Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar el comprimido, la protección anticonceptiva puede estar disminuida. Se debe tomar el comprimido recubierto con película olvidado inmediatamente. Los siguientes comprimidos se deben tomar siguiendo su pauta habitual.
Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo, como un preservativo, durante los siete días posteriores. Si en esos siete días el envase se termina los comprimidos activos, deseche los placebos y comience a tomar activos (comprimidos rosas) del siguiente envase tan pronto como se termine el anterior. En otras palabras, no se debe dejar tiempo entre envases (la regla de "los siete días") Probablemente no aparecerá la hemorragia por deprivación normal hasta que haya terminado el envase; sin embargo, durante la administración de los comprimidos puede ocurrir con frecuencia hemorragia por disrupción o manchado (spotting). Si no aparece la siguiente menstruación después de la toma del segundo envase, se debería realizar una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea:
Si aparecieran vómitos o diarrea intensa durante las 4 horas siguientes a la administración de los comprimidos, la absorción puede ser incompleta y la anticoncepción no está asegurada. En este caso se deberán seguir las instrucciones indicadas en "Administración irregular del comprimido".
Se debe continuar con la administración de Alizon 20.

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación. Alizon 20 debería interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

• trombosis arterial o venosa o antecedentes (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus).
• predisposición hereditaria o adquirida de trombosis arterial o venosa, como resistencia a la proteína C activada (APC), déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
• signos iniciales o prodrómicos de trombosis, trombotlebitis o síntomas embólicos (por ejemplo, episodio isquémico transitorio, angina de pecho).
• cirugía programada (al menos con antelación de 4 semanas) y durante un periodo de inmovilización, como el que se produce tras un accidente (por ejemplo, una escayola)
• diabetes mellitus con síntomas vasculares
• pérdida del control de la diabetes mellitus
• hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente por encima de 140/90 mm Hg)
• hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad
• prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo previo o terapia con estrógenos
• síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, alteraciones del flujo biliar

• antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos
• dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal
• primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
• presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o de útero
• alteraciones graves del metabolismo lipídico
• pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave
• primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales
• antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales ("migraña acompañada")
• alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
• alteraciones motoras (particularmente paresia)
• aumento de ataques epilépticos
• depresión grave
• otosclerosis deteriorante durante embarazos anteriores
• amenorrea de causa desconocida
• hiperplasia endometrial
• hemorragia genital de causa desconocida.
• hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o a alguno de los excipientes.

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia por disrupción, manchado (spotting), cefalea y mastalgia. Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de Alizon 20 en un estudio clínico con 1.629 mujeres.

Las frecuencias son definidas a continuación:
Muy frecuentes ≥ 1/10
Frecuentes (≥1/100 a < 1/ 10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥1/ 10.000 a < 1/ 1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos psiquiátricos:
Frecuente: estado depresivo serio, excitabilidad, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuente: mareos, migraña (y/o empeoramiento de la misma)

Trastornos oculares:
Frecuentes: alteraciones visuales
Raras: conjuntivitis, intolerancia a las lentes de contacto

Trastornos del oído y del laberinto:
Raras: pérdida repentina de audición, acúfenos

Trastornos vasculares:
Raras: hipertensión arterial, hipotensión, colapso cardiovascular, varices, trombosis venosa

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: náuseas
Frecuentes: vómitos
Poco frecuentes: dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: acné

Poco frecuentes: pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca
Raras: urticaria, reacción alérgica de la piel eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertricosis
Muy raras: eritema nodoso

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Poco frecuentes: lumbalgia, trastornos musculares

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Muy frecuentes: secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea
Frecuentes: dolor en la parte inferior del abdomen:
Poco frecuentes: galactorrea, fibroadenoma de la mama, candidiasis vaginal
Raras: aumento de las mamas, vulvovaginitis, menorragia, síndrome premenstrual

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: hipersensibilidad al fármaco incluido reacciones alérgicas de la piel

Trastornos generales:
Frecuentes: cansancio, pesadez en las extremidades, edema, aumento de peso
Poco frecuentes: pérdida de la líbido, diaforesis
Raras: aumento del apetito

Investigaciones:
Frecuentes: aumento de la presión arterial
Poco frecuentes: cambios en los lípidos sanguíneos, incluida hipertrigliceridemia

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos orales conteniendo 0,02 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona:
• La administración de anticonceptivos orales combinados está asociada a un riesgo más elevado de padecer enfermedades tromboembólicas arteriales y venosas (tales como trombosis venosa, embolia pulmonar, ictus, infarto de miocardio). Este riesgo puede aumentar debido a factores adicionales.
• Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de anticonceptivos orales combinados. En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos, que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser potencialmente mortales.
• Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección advertencias y precauciones.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:
El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otro método anticonceptivo.
La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, ictus o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.
Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Alizon 20, y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar los comprimidos recubiertos con película. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que contacte con el médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe continuar.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:
• Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de

miocardio, ictus cerebral, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros.
• Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia del tromboembolismo venoso (TEV) en mujeres sin factores de riesgo conocidos de TEV con el uso de estrógenos en dosis bajas (<50 mcg de EE) AOC oscila entre unos 20 casos por 100.000 mujeres/año (AOC conteniendo levonorgestrel) a 40 casos por 100.000 mujeres/año (AOC conteniendo desogestrel, gestodeno). Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100.000 embarazos. El tromboembolismo venoso es mortal en el 1- 2% de los casos.
En casos extremadamente raros, la trombosis se ha descrito que se produce en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o de la retina y las arterias, en usuarias de la píldora anticonceptiva. No hay consenso en cuanto a si la ocurrencia de estos eventos está asociada con el uso de anticonceptivos hormonales.
Se desconoce si Alizon 20 afecta al riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta cuando a la utilización de AOC se añaden los siguientes factores:
- edad
- antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo venoso en uno de los - hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar AOC
- largo periodo de inmovilización
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m2).

El riesgo de tromboembolismo arterial aumenta con los siguientes factores:
- edad
- tabaquismo: las mujeres mayores de 35 que deseen usar AOC deben ser informadas seriamente
- dislipoproteinemia
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m2).
- hipertensión arterial
- valvulopatía
-fibrilación auricular
- antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo arterial en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar un AOC.
- Migrañas.

La presencia de un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial, respectivamente, también pueden constituir una contraindicación. La posibilidad de un tratamiento anticoagulante también debe tenerse en cuenta. Las mujeres que usen AOC han de ponerse en contacto con su médico en caso de experimentar síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis, el uso de AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una terapia adecuada anticonceptiva a causa de la teratogenicidad de la terapia con anticoagulantes.

• Otras enfermedades relacionadas con la circulación sanguínea son la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.
• Cuando se valora la relación riesgo/beneficio, se tiene que considerar que el tratamiento apropiado de esos factores puede reducir el riesgo de trombosis.
• Se debe tener en consideración el riesgo incrementado de tromboembolismo durante el puerperio.
• No está claro si existe una relación entre la tromboflebitis superficial y/o las venas varicosas y la etiología del tromboembolismo venoso.
• Los síntomas de trombosis arterial o venosa pueden ser:
-dolor y/o hinchazón en una pierna
-fuerte y repentino dolor torácico, independientemente de si el dolor irradia o no al brazo izquierdo
-disnea repentina, aparición repentina de tos de causa desconocida
-cefalea intensa e inesperada de larga duración
-pérdida repentina total o parcial de la visión, diplopía, problemas del habla o afasia
-mareo, colapso que puede incluir una crisis epiléptica focal
-debilidad repentina o disestesia significativa en un lado o en una parte del cuerpo
-alteraciones motoras

-dolor abdominal agudo.
Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Alizon 20 se suspenderá si existe sospecha o confirmación de trombosis.
• Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos orales combinados (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser razón para discontinuar inmediatamente el anticonceptivo oral combinado.

Tumores:
• Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el papiloma virus humano (PVH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, el número de parejas o el uso de anticonceptivos de barrera) (ver también "Examen médico").
Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos comunicó un ligero aumento del riesgo relativo de cáncer de mama (RR = 1,24) en mujeres que están utilizando AOC. Durante un periodo de 10 años después de interrumpir el uso de AOC, este aumento del riesgo volvió gradualmente al riesgo basal relacionado con la edad. Estos estudios no hacen referencia a las causas. Puesto que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, la cifra por exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias de AOC actuales y recientes es pequeña en relación con el riesgo global de cáncer de mama.
• En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos y en algunos casos todavía más raros tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos orales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra abdominales potencialmente mortales. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de Alizon 20.

Otras condiciones:
• Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman anticonceptivos orales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo oral y la hipertensión arterial clínica. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante el uso de Alizon 20, el médico debería retirar Alizon 20 y tratar la hipertensión. El uso de Alizon 20 puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.
• En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC.
• En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de anticonceptivos orales combinados hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de anticonceptivos orales combinados.
• Los AOC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos orales deben ser monitorizadas cuidadosamente.
• Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con historia de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberían evitar exposiciones al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos orales.
• En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
• Se han notificado casos de empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa durante el uso de AOC
• Se ha notificado la aparición o empeoramiento de las siguientes afecciones durante el embarazo o el uso de AOC, pero la evidencia de una relación con el uso de AOC no son concluyentes: ictericia y / o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición relacionada con la otosclerosis
• Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones de uso:
La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/afecciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

• Epilepsia
• esclerosis múltiple
• tetania
• migraña
• asma
• insuficiencia cardiaca o renal
• corea minar
• diabetes mellitus
• enfermedad hepática
• dislipoproteinemia
• enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
• obesidad
• hipertensión arterial
• endometriosis
• varices
• flebitis
• alteraciones de la coagulación sanguínea
• mastopatía
• mioma uterino
• herpes gestacional
• depresión
• enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

Examen médico:
Antes de la prescripción de un anticonceptivo oral se debe realizar la historia clínica completa de la mujer y su familia, teniendo en consideración las contraindicaciones y los factores de riesgo y un examen médico que se repetirá anualmente durante el uso de Alizon 20. Es también necesario realizar un examen médico regular, ya que las contraindicaciones (por ejemplo, episodio isquémico transitorio) o los factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) pueden aparecer por primera vez durante el uso de los anticonceptivos orales. El examen médico incluye la medición de la presión arterial, la revisión de las mamas, el abdomen y los órganos genitales externos e internos, el frotis cervical y los análisis apropiados de laboratorio.

Se debe informar a la mujer que la administración de anticonceptivos orales, incluido Alizon 20, no protege frente a infecciones con el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia alterada:
La omisión de un comprimido (ver "Administración irregular de un comprimido"), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo:
Hemorragia por disrupción y manchado (spotting)
Todos los anticonceptivos orales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia por disrupción y manchado (spotting) en particular durante los primeros ciclos de administración.
Por tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de Alizon 20 la hemorragia persiste o vuelve después de ciclos previos regulares se recomienda un examen exhaustivo con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de Alizon 20 o hacer el cambio a otra preparación.
La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida.

Ausencia de hemorragia por deprivación:
Después de 24 días de tratamiento tiene lugar la hemorragia por deprivación.
Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca la hemorragia por deprivación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo en el que no se ha olvidado tomar ningún comprimido, no se ha ampliado el periodo de 4 días de toma de placebo, no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y debe continuarse con el uso de Alizon 20. Si Alizon 20 no se ha tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia de la hemorragia por deprivación o si hay ausencia de hemorragia por deprivación durante dos

ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.
No se deben tomar hierbas medicinales que contengan Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) junto con Alizon 20.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales tengan efectos negativos en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Alizon 20 no está indicado durante el embarazo. Se debe descartar un embarazo antes de empezar la administración del fármaco. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Alizon 20, dicho tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Hasta la fecha los estudios epidemiológicos extensos no han demostrado evidencia clínica de efectos teratogénicos o fetotóxicos cuando se tomaron estrógenos accidentalmente durante el embarazo en combinación con otros progestágenos en dosis similares a las de Alizon 20. Aunque experimentos en animales han demostrado indicios de toxicidad para la función reproductora, los datos clínicos de más de 330 embarazos humanos expuestos a acetato de clormadinona no mostraron efectos embriotóxicos.

La lactancia se puede ver afectada por los estrógenos, ya que éstos pueden afectar a la cantidad y composición de la leche materna. Se pueden excretar pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroideos y/o sus metabolitos en la leche materna, lo que puede afectar al niño. Por lo tanto, Alizon 20 no se debe utilizar durante la lactancia.

Interacciones:

Las interacciones del etinilestradiol, el estrógeno componente de Alizon 20 con otros medicamentos podrían incrementar o reducir la concentración sérica de etinilestradiol. Si es necesario el tratamiento prolongado con estas sustancias activas, deberán usarse métodos anticonceptivos no hormonales. La reducción de la concentración sérica de etinilestradiol puede llevar a aumentar la frecuencia de hemorragia por disrupción y provocar desórdenes en el ciclo y afectar a la eficacia anticonceptiva de Alizon 20; concentraciones séricas elevadas de etinilestradiol pueden provocar un incremento en la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden reducir la concentración sérica de etinilestradiol:
• todos los medicamentos que incrementan la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, metoclopramida) o afectan a la absorción (por ejemplo, carbón activado).
• Sustancias activas que inducen las enzimas microsomales hepáticas, tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepilépticos (tales como carbamazepina, fenitoína y topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinilo, algunos inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir) y la Hierba de San Juan.
• Ciertos antibióticos (por ejemplo, ampicilina, tetraciclina) en algunas mujeres, posiblemente debido a la disminución de la circulación enterohepática producida por los estrógenos.

Cuando junto con Alizon 20 se sigue un tratamiento concomitante corto con estos medicamentos/sustancias activas deberá usarse un método anticonceptivo adicional de barrera durante el tratamiento y los primeros siete días posteriores. Con sustancias activas que reducen la concentración sérica de etinilestradiol por inducción de las enzimas microsomales hepáticas deben usarse métodos anticonceptivos adicionales de barrera hasta 28 días después de finalizado el tratamiento.
Si la administración concomitante del medicamento se prolonga hasta después de haber terminado los comprimidos del blister del AOC, el siguiente envase del AOC debe iniciarse sin el período habitual de toma de placebos.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol:
• Sustancias activas que inhiben la sulfonación del etinilestradiol en la pared intestinal, por ejemplo, el ácido ascórbico o el paracetamol.
• Atorvastatina (incrementa el AUC de etinilestradiol en un 20%).

• Sustancias activas que inhiben las enzimas microsomales hepáticas, como imidazol- antimicóticos (por ejemplo, fluconazol), indinavir o troleandomicina.

El etinilestradiol puede afectar al metabolismo de otras sustancias
• Por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas y consecuentemente incremento de la concentración sérica de las sustancias activas como diazepam (y otros benzodiacepinas metabolizadas por hidroxilación), ciclosporina, teofilina y prednisolona.
• Por inducción de la glucuronidación hepática y consecuentemente reducción de la concentración sérica de, por ejemplo, clofibrato, paracetamol, morfina y lorazepam.

El requerimiento de insulina o antidiabéticos orales puede verse alterado como consecuencia de los efectos en la tolerancia a la glucosa.
Esto también puede aplicarse a medicamentos tomados recientemente. Deberá revisarse la Ficha Técnica de los medicamentos prescritos por su posible interacción con Alizon 20.

Pruebas de laboratorio:
Durante la administración de un AOC se pueden ver afectadas algunas pruebas de laboratorio, como las pruebas de la función hepática, suprarrenal y tiroidea, las concentraciones plasmáticas de proteínas transportadoras (por ejemplo, SHGB, lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los carbohidratos, de coagulación y de fibrinólisis. La naturaleza y magnitud del efecto dependen en parte de la naturaleza y la dosis de las hormonas utilizadas.

Sobredosificación:

No hay información sobre efectos tóxicos graves en caso de sobredosis. Pueden aparecer los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y, en particular en el caso de niñas, ligera hemorragia vaginal. Puede ser necesario, pero solo en raras ocasiones, controlar los electrólitos, el balance hídrico y la función hepática.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase y mantener en su envase original.

ALTAZINC

Suplemento de Zinc



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, ZINC, septiembre de 2009.
2. Medline Plus, enciclopedia médica: Zinc en la dieta.
3. www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribunamedicav102n1/Pediatria.htm
4. Rev. Chil. Pediatr., 77 (4); 395-398, 2006.

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni enre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro N° 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.
Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada.
República Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

PRESENTACIONES
ALTAZINC® Solución Oral para Gotas
Estuche impreso que contiene frasco con solución oral para gotas.
ALTAZINC® Comprimidos 10 mg
Estuche impreso que contiene blíster con comprimidos.
ALTAZINC® Comprimidos 15 mg
Estuche impreso que contiene blíster con comprimidos.
ALTAZINC® Solución Oral 2,5 mg/5 mL
Estuche impreso que contiene frasco con solución oral para gotas.

Es posible que no todas las presentaciones de ALTAZINC® estén disponibles en todos los países.

Descripcion:

ALTAZINC es un suplemento de zinc

Composición:

Comprimidos:
Cada comprimido de ALTAZINC contiene:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 10 mg
Excipientes c.s.
Cada comprimido de ALTAZINC contiene:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 15 mg
Excipientes c.s.

Gotas:
Cada 1 mL (24 gotas) de solución oral para gotas contiene:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 5 mg
Excipientes c.s.
Cada 100 ml de solución oral para gotas contienen:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 0,5 mg

Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Comprimidos de 10 mg: Estuche con 40 comprimidos
Comprimidos de 15 mg: Estuche con 40 comprimidos
Solución oral para gotas: Envase con 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

El Zinc, junto con otros minerales, es parte de los oligoelementos. Se lo reconoce como nutriente esencial. Actualmente más de 300 metaloenzimas que contienen Zinc y participan en gran cantidad de procesos, incluyendo el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos, han sido documentadas en humanos y animales. El Zinc actúa como estabilizador de polisomas durante la síntesis proteica, estabiliza la estructura de ciertas proteínas que unen DNA involucradas en la trascripción de DNA a RNA. Participa en la síntesis del heme, ácidos grasos de cadena larga, prostaglandinas, transporte de colesterol y en la mantención de la estabilidad de los lípidos en las membranas celulares. Estudios han confirmado un rol vital del Zinc en el sistema inmune.

La mayor proporción del Zinc corporal está contenida en el músculo esquelético (50 – 60 %) siendo apreciable también su contenido en el hueso (25 – 30 %), con un contenido importante también en otros órganos como hígado y riñón.

Aspectos claramente asociados a la deficiencia de Zinc son: retardo en el crecimiento, hipogonadismo masculino, anorexia (posiblemente debida a alteración del gusto y el olfato), depresión, dermatitis, dificultad de cicatrización de heridas, supresión de la función inmunitaria, diarrea y metabolismo anormal de la vitamina A con alteración de la visión nocturna. A esto se agregan evidencias iniciales de su participación en el desarrollo psicomotor, y en la regulación de la composición corporal y del apetito.

El Zinc está involucrado en varias etapas del crecimiento y la multiplicación celular, es indispensable en sistemas enzimáticos que participan en la división celular, pero el paso limitante que puede explicar el compromiso en el crecimiento, parece estar en la regulación hormonal de la división celular, además participa en la actividad de la hormona de crecimiento y somatomedia – C (IGF-1).

Las alteraciones de inmunidad también están asociadas al proceso activo de división y multiplicación celular, teniendo además efecto sobre la autoprotección de las células inmunitarias de la producción de radicales libres, necesarios para su capacidad bactericida. La deficiencia de Zinc contribuye a la apoptosis de precursores y células B inmaduras en médula ósea y del precursor de linfocitos T en el timo.

En la mayoría de las especies animales estudiadas la deficiencia de Zinc se acompaña de una disminución en el consumo de alimentos. Hay evidencias experimentales para esta relación tanto a nivel central como periférico: a nivel central el Zinc participa en la liberación de neurotransmisores en los núcleos paraventriculares del hipotálamo que tienen acción sobre los receptores de señales del apetito. Hay evidencias iniciales que demuestran que la deficiencia de Zinc produce modificaciones en la composición corporal favoreciendo el depósito de tejido adiposo.

Los efectos clínicos de la deficiencia de Zinc en la población pediátrica descritos son: compromiso tanto del crecimiento en estatura como de peso, alteración de la función inmune con aumento de infecciones digestivas y respiratorias principalmente. En los últimos años se ha descrito un efecto sobre el desarrollo psicomotor y cognitivo.

MECANISMO DE ACCIÓN
El Zinc desempeña roles insustituibles relacionados con sistemas enzimáticos de los procesos de división y multiplicación celular y con la regulación de distintos sistemas metabólicos hormonales. Las funciones biológicas del Zinc se pueden dividir en tres categorías: catalizadora, estructural y regulatoria.

FARMACOCINETICA

Absorción
El Zinc es un ión de alta carga hidrofílica que no puede atravesar membranas biológicas por difusión pasiva, por lo que existen mecanismos especializados para su captación, transporte intracelular y liberación.
Es absorbido en el intestino delgado por un proceso transcelular, con mayor velocidad de transporte en el yeyuno, la absorción parece ser un proceso activo saturable que requiere ATP, vía ligandos específicos: histidina, cisteína y prostaglandinas, existiendo un aumento de la velocidad de transporte en la depleción de Zinc.
La absorción de Zinc de la dieta depende del estado nutricional del individuo, composición de la dieta en cuanto a inhibidores y favorecedores, e integridad del intestino. Algunos componentes de la dieta como fitatos y fibra, forman compuestos de baja solubilidad con Zinc, reduciendo la captación por el enterocito; el hierro, el calcio y el alcohol reducen también su absorción. Otros ligandos como la histidina, metionina y cisteína, favorecen la captación de Zinc. Posee aproximadamente entre un 20 a 30% de biodisponibilidad en individuos sanos. La absorción de Zinc es casi dos veces más alta durante la lactancia.

Distribución
Desde el intestino es transportado vía portal unido principalmente a la albumina (70%) y a la alfa-2 macroglobulina (20–40%), lo que provee el pool plasmático de Zinc que es transportado al hígado y unido a un gran número de ligandos intracelulares. Se distribuye principalmente a en el músculo esquelético, piel, pelo, uñas, espermatozoides, la coroides del ojo, hueso y páncreas.
La acumulación de Zinc en la célula es la suma del proceso de influjo y eflujo vía proteínas transportadoras, tales como los transportadores ZnTI, ZIP, DMTI y de proteínas de almacenamiento, principalmente la metalotioneina (MT). Los transportadores de Zinc difieren en especificidad tisular, localización en la célula, movimiento hacia adentro o hacia fuera, expresión regulada o constitutiva y sensibilidad al Zinc.

Excreción
El lumen intestinal es el principal sitio al cual se excreta el Zinc a través de las secreciones pancreática, intestinal y biliar, siendo el tracto gastrointestinal responsable de aproximadamente un 90% de la excreción de Zinc, encontrándose un 67% de la dosis en las heces; aproximadamente un 2% es excretado en la orina y cantidades pequeñas por la piel. En situaciones de injuria aumenta la excreción urinaria, cuyo mecanismo no está completamente aclarado.

Evaluación del estado de Zinc:
En la práctica clínica constituye un reto identificar con certeza la deficiencia del Zinc, ya que a diferencia de otros nutrientes como el hierro, no existen marcadores bioquímicos que permitan una rápida y sensible medición del estado y las reservas corporales del Zinc. El desarrollo de la tecnología (espectofotometría de absorción atómica) ha permitido cuantificar el Zinc tanto a nivel plasmático como en otros fluidos y tejidos corporales.
Normalmente el Zinc plasmático se mantiene entre 11 y 17,6 umol/L (0,72-1,15 ug/ml), sin embargo, la determinación de la concentración plasmática de Zinc es un indicador insuficiente del estado del Zinc, puesto que este se altera sólo cuando los depósitos de Zinc se encuentran disminuidos. Hay que considerar que las concentraciones de Zinc en el plasma disminuyen con las infecciones, después de las comidas, durante situaciones de estrés, durante una actividad física intensa y está sujeta a ritmo circadiano.

El Zinc presenta altas concentraciones en el pelo, por lo que se ha probado como indicador de deficiencia de Zinc, se sugieren valores bajo 1,23 – 1,53 umol/g para sospechar deficiencia, pero también es poco sensible frente a deficiencias marginales.
La prueba contundente de una deficiencia de Zinc, surge solamente después de un estudio terapéutico de suplementación con Zinc, observando una rápida desaparición de los síntomas derivados de la deficiencia.

Poblaciones en riesgo:
La mayor prevalencia de déficit de Zinc en lactantes, ha sido encontrada asociada a niños de bajo peso de nacimiento, prematuros, destete precoz y uso de fórmulas no suplementadas.
Los lactantes alimentados exclusivamente con pecho materno después de los 6 meses de edad, a los cuales se les ofrece alimentación complementaria pobre en proteínas de origen animal, tienen riesgo de presentar deficiencia de Zinc.
Poblaciones con ingesta preferente de alimentos de origen vegetal, dada la cantidad de fitatos y fibra que reciben y que consumen poca carne, están en riesgo de presentar déficit de Zinc.
Dietas vegetarianas sin una adecuada orientación nutricional, donde el Zinc proviene principalmente de cereales, leguminosas, nueces y eventualmente leche y huevos (ovolactovegetariano) tienen un alto contenido de fitatos lo que las hace también de riesgo.
Individuos con enfermedades recurrentes que interfieren con la absorción de Zinc o aumentan la pérdida de Zinc, síndromes de mala absorción de diversa etiología, diarreas crónicas o recurrentes; requieren suplementación.

También está bien documentado el déficit de Zinc en pacientes con desnutrición calórico proteica.

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de los estados carenciales de Zinc por escaso aporte o mala absorción intestinal y otras condiciones que interfieren con su utilización o que aumenten su pérdida corporal, previa determinación de los niveles plasmáticos de Zinc.
Usos:
Se utiliza ante estados que requieran una protección específica como: etapa de crecimiento, desarrollo esquelético, intervención quirúrgica, déficit nutricional y déficit de Zinc. Coadyuvante en la terapia de hipogonadismo e hipotiroidismo.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.
Uso: Oral
Dosis usual:
Forma de administración: si no hay irritación gástrica, el Zinc debe ser administrado 1 hora antes o al menos 2 horas después de las comidas debido a que muchos alimentos interfieren con su absorción.

Gotas
Para la profilaxis:
Niños de 0-6 meses : 10 gotas (2 mg) al día.
Niños de 6 meses a 3 años : 14 gotas (3 mg) al día.
Niños de 4 años a 8 años : 24 gotas (5 mg) al día.
Niños de 9 años a 12 años : 38 gotas (8 mg) al día.
Para una correcta dosificación el goteo se debe realizar en forma vertical.
Para el tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la indicación y severidad del déficit.

Comprimidos 10 mg
Profilaxis:
Niños de 6 a 12 años: ½ comprimido al día
Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido al día.
Para el tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la indicación y severidad del déficit.

Comprimidos 15 mg
Profilaxis:
Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido al día.
Para el tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la indicación y severidad del déficit.
Tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la severidad del déficit.

Las presentaciones de ALTAZINC®, permiten cubrir las recomendaciones nutricionales emanadas de los distintos grupos de expertos en el tema (IOM (2001) RDA/AI, FAO/WHO (2002), IZincG (2004)).

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

Carcinogenesis:

El consumo de suplementos de Zinc en exceso, 100 mg/día se asoció con un aumento en el riesgo de cáncer de próstata en un estudio epidemiológico que incluyó a más de 45.000 profesionales de la salud.

Reacciones Adversas:

En general es bien tolerado y raramente se puede presentar malestar gastrointestinal como náuseas y vómitos.
Aunque es de rara incidencia, altas dosis de Zinc pueden originar trastornos gastrointestinales como dispepsia, dolor epigástrico, náuseas, erosiones gástricas, anormalidades hematológicas, deficiencia secundaria de cobre plasmático (lo que contribuiría a anormalidades cardíacas como taquicardia, paro cardíaco y bloqueo cardíaco secundario), melena, anemia sideroblástica y anemia microcítica.
Dosis supra-fisiológicas de Zinc asociadas a una deficiencia de cobre y anemia sideroblástica reportaron el desarrollo de desmielinización extensa del sistema nervioso central junto con problemas neurológicos.
Condiciones similares se reportaron en una paciente que desarrolló parestesias y debilidad en los pies, las piernas y manos.

Precauciones y Advertencias:

El suplemento de Zinc es efectivo cuando los niveles séricos se encuentran por debajo de los niveles normales aceptados, por lo tanto, aquellos pacientes con niveles normales de Zinc no se verán beneficiados al administrar este micronutriente.
Se deberá considerar la relación riesgo / beneficio en pacientes con déficit en el cobre sérico. Los suplementos de Zinc pueden inducir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobre y profundizar esta deficiencia.
La administración de dosis altas y/o el uso prolongado de este medicamento, puede interferir con el metabolismo y la absorción del cobre, por lo tanto, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de ceruplasmina y cobre, durante tratamientos prolongados con Zinc.
La administración no es a permanencia y si es necesario su uso prolongado debe ser vigilado por el médico.
Se debe evitar ingerir conjuntamente Zinc con suplementos de cobre, fósforo o tetraciclinas orales.
Adminístrese con precaución a pacientes con homocigosidad asociado a hemocromatosis.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
El suplemento nutricional de vitaminas y minerales, en general se consideran seguros durante el embarazo. Los requisitos de Zinc en la dieta se incrementan durante el embarazo (se recomienda una ingesta dietética de referencia de 11 miligramos diarios).

Lactancia:
Al igual que en las mujeres embarazadas, las mujeres que estén produciendo leche materna (lactantes) poseen requerimientos mayores de vitaminas mientras dan de mamar.

Interacciones:

El uso concomitante de quinolonas y multivitamínicos o productos que contienen Zinc puede producir una disminución en la absorción de los antibióticos, disminuyendo así sus niveles plasmáticos. La administración de estos antibióticos debe ser con un intervalo mínimo de dos horas con respecto a la administración de productos que contengan Zinc.
El uso concomitante de eltrombopag y medicamentos o suplementos que contienen Zinc pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de eltrombopag debido a la quelación. La biodisponibilidad de eltrombopag se puede reducir en un 70% cuando se administra conjuntamente con un catión polivalente. Por lo tanto, eltrombopag no se debe tomar dentro de las 4 horas adyacentes a todo medicamento o suplemento que contiene un catión polivalente.
Suplementos prenatales que contienen hierro y ácido fólico pueden reducir la absorción de Zinc en las mujeres en su tercer trimestre de embarazo.
La administración concomitante de penicilamina puede disminuir la absorción gastrointestinal de Zinc y aumentar su excreción.

Cationes polivalentes como el calcio, hierro, magnesio, Zinc y aluminio tienen una alta afinidad para formar complejos, cuando se administra conjuntamente con la tetraciclina, altera la absorción gastrointestinal de esta última. El Zinc puede disminuir la absorción de tetraciclina en un 50%.
Cantidades de alimentos con alto contenido de calcio, de fósforo o fitatos (salvado, pan integral) puede reducir la absorción de Zinc por vía oral. El café reduce la absorción de Zinc en un 50%. Espere una o dos horas antes de consumir alimentos después de la administración de Zinc.

Sobredosificación:

El Zinc es uno de los oligoelementos menos tóxicos. En caso de que se produzca una sobredosis se debe tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.
La intoxicación por Zinc puede ser manifestado por ardor en el esófago y estómago, náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales, sudoración, hipotensión y calambres en las piernas.
Tratamiento:
No utilizar eméticos ni sondeo gástrico. A los pacientes intoxicados se les puede administrar bicarbonato de potasio disuelto en agua tibia en forma repetida. También se puede emplear el tratamiento de quelación, mediante el uso de edetato disódico de calcio.

AMINTA

Anticonceptivo oral



Bibliografia:

Ficha técnica producto Nacrez 75 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG, marzo 2018. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea] < https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html /> [consulta: 06/11/2018].

Descripcion:

Aminta contiene desogestrel, un anticonceptivo oral.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Desogestrel 75 mcg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
BIOEQUIVALENCIA: ESTE PRODUCTO FARMACÉUTICO HA DEMOSTRADO EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.

Mecanismo de Acción:
Aminta es un anticonceptivo con progestágeno solo que contiene el progestágeno desogestrel. Al igual que otros anticonceptivos orales con progestágeno solo, Aminta es más adecuado para utilizarlo durante el período de lactancia y en mujeres que no pueden o bien no desean utilizar estrógenos. A diferencia de los anticonceptivos orales con progestágeno solo habituales, el efecto anticonceptivo de Aminta se alcanza principalmente por inhibición de la ovulación. Otro de los efectos es el aumento de la viscosidad del moco cervical.

Eficacia clínica y seguridad:
El tratamiento con Aminta conduce a una disminución de las concentraciones de estradiol hasta los valores correspondientes al inicio de la fase folicular. No se han observado efectos clínicamente importantes en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos ni en la hemostasis.

Población pediátrica:
No hay datos clínicos disponibles sobre seguridad y eficacia en adolescentes menores de 18 años.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Tras la administración oral, desogestrel (DSG) se absorbe de forma rápida y se transforma en etonogestrel (ENG). En condiciones de estado estacionario, las concentraciones séricas máximas se alcanzan 1,8 horas después de la toma del comprimido y la biodisponibilidad absoluta de ENG es aproximadamente del 70%.

Distribución:
El 95,5-99% de ENG se encuentra unido a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina y en menor grado a la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Metabolismo o Biotransformación:
DSG se metaboliza por hidroxilación y deshidrogenación para dar lugar al metabolito activo ENG que a su vez se metaboliza principalmente por la isoenzima del citocromo P450 3ª (CYP3A) y posteriormente por conjugación con sulfato y glucurónido.

Eliminación:
La semivida media de eliminación de ENG es aproximadamente de 30 horas y no existe ninguna diferencia entre la administración de una dosis única y de dosis múltiples. Las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzan después de 4-5 días. Tras la administración i.v. de ENG, el aclaramiento sérico es aproximadamente de 10 l por hora. La eliminación de ENG y de sus metabolitos, ya sea en forma de esteroide libre o conjugado, se realiza con la orina y las heces (relación: 1,5:1).
En mujeres en período de lactancia, ENG se elimina a través de la leche materna con una relación leche/suero de 0,37-0,55. Según estos datos y una ingesta de leche estimada de 150 ml/kg/día, el lactante puede ingerir 0,01-0,05 microgramos de etonogestrel.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los estudios toxicológicos no revelaron ningún efecto distinto de los que pueden justificarse por las propiedades hormonales de desogestrel.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA):
La sustancia activa etonogestrel muestra un riesgo ambiental para los peces.

Indicaciones:

Anticonceptivo oral selectivo para ser usado durante el periodo de lactancia o cuando los estrógenos están contraindicados.

Posología y Administración:

Posología
Para conseguir la eficacia anticonceptiva, Aminta debe usarse según las instrucciones ver “Cómo tomar Aminta” y “Cómo comenzar a tomar Aminta”.

Cómo empezar a tomar Aminta:
Sin utilización previa de un anticonceptivo hormonal (el ciclo anterior):
La toma de comprimidos debe comenzar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual). Podrá comenzarse a tomar en los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda utilizar un método de barrera durante los primeros 7 días del tratamiento con comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre:
Después de un aborto en el primer trimestre, se recomienda iniciar el tratamiento inmediatamente. En ese caso no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional.

Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre:
Se debe recomendar a la mujer que comience cualquier día entre el día 21 y 28 después del parto o el aborto en el segundo trimestre. Cuando comience más tarde, se le debe recomendar usar adicionalmente un método de

barrera hasta completar los primeros 7 días de tomar el comprimido. Sin embargo, si ya se han producido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes del inicio real del uso de Aminta o la mujer debe esperar su primer período menstrual.

Para información adicional para mujeres que amamantan, ver sección embarazo y lactancia.

Cómo empezar a tomar Aminta cuando se cambia desde otros métodos anticonceptivos:
Cambio desde un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).
La mujer debe comenzar a tomar Aminta preferentemente un día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene el principio activo) del AOC previo, o bien el día en que se le retira el anillo vaginal o el parche transdérmico. En estos casos, no es necesario utilizar un anticonceptivo adicional.
La mujer también podrá iniciar el tratamiento, a más tardar, el día siguiente al período de descanso habitual ya sea sin tomar comprimidos, sin llevar el parche o el anillo, o después del intervalo de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado previo, pero se recomienda el uso de un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de tratamiento con comprimidos.
Cambio desde un método con progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante o sistema de liberación intrauterino (SLI) de progestágeno)
La mujer podrá cambiar cualquier día desde la minipíldora (desde un implante o el SLI el día de su retirada, desde un anticonceptivo inyectable cuando tenga aplicarse la próxima inyección).
No es necesario el uso de un método anticonceptivo adicional.

Comprimidos olvidados:
La protección anticonceptiva puede reducirse si transcurren más de 36 horas entre la toma de dos comprimidos.
Si la usuaria se retrasa en la toma de un comprimido en menos de 12 horas, debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde y debe tomar el próximo comprimido a la hora habitual.
Si se retrasa más de 12 horas, debe utilizar un método anticonceptivo adicional durante los 7 días siguientes. Si los comprimidos olvidados corresponden a la primera semana de tratamiento y mantuvo relaciones sexuales en la semana previa al olvido, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Recomendaciones en caso de molestias gastrointestinales:
En caso de molestias gastrointestinales graves (p. ej., vómitos o diarrea), es posible que la absorción no sea completa y deban tomarse medidas anticonceptivas adicionales.
Si los vómitos se producen 3-4 horas después de tomar el comprimido, es posible que la absorción no sea completa. En ese caso, procede recomendar lo descrito en esta sección respecto a los comprimidos olvidados.

Supervisión durante el tratamiento:
Antes de indicar el tratamiento debe realizarse una anamnesis rigurosa, y se recomienda efectuar una exploración ginecológica minuciosa para descartar el embarazo. Debe investigarse la existencia de trastornos menstruales, como la oligomenorrea y la amenorrea. El intervalo de tiempo transcurrido entre los controles dependerá de las circunstancias de cada caso particular. Si cabe la posibilidad de que el producto indicado influya en una enfermedad latente o declarada (ver sección advertencias y precauciones), las exploraciones de control deben programarse en consecuencia.
Pese a que Aminta se toma de forma regular, pueden producirse alteraciones menstruales. Si el sangrado menstrual es muy frecuente o irregular, debería pensarse en la posibilidad de utilizar otro método anticonceptivo.
En caso de que persistan los síntomas, debe descartarse una causa orgánica.
En caso de amenorrea durante el tratamiento, la actuación dependerá de si los comprimidos se han tomado o no según las instrucciones y puede contemplarse realizar una prueba de embarazo.
El tratamiento debe interrumpirse si se produce un embarazo.
Se debe informar a las mujeres de que Aminta no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroideas podría verse afectado en pacientes con enfermedad hepática grave, el uso de Aminta en estas mujeres no está indicado siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver contraindicaciones).
Población pediátrica: No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de desogestrel en adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración
Uso oral.
Cómo tomar Aminta:
Los comprimidos tienen que tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, con una pequeña cantidad de líquido, de modo que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. El primer comprimido debe tomarse el primer día de sangrado menstrual. A partir de entonces, debe tomarse un comprimido al día de forma continuada independientemente de si se produce sangrado o no. Debe empezarse con un blíster nuevo justo al día siguiente de acabar el anterior.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes descritos en la composición.
• Enfermedad tromboembólica venosa activa.
• Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
• Existencia o sospecha de neoplasias malignas, sensibles a los esteroides sexuales.
• Sangrado vaginal no diagnosticado.

Reacciones Adversas:

La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos es la irregularidad del sangrado. Se ha notificado algún tipo de irregularidad del sangrado hasta en un 50% de las mujeres que utilizaban desogestrel. A diferencia de otros anticonceptivos orales con progestágeno solo, desogestrel inhibe la ovulación hasta aproximadamente en el 100% de los casos, por lo que el sangrado irregular es más frecuente que con otros anticonceptivos orales con progestágeno solo. El sangrado puede hacerse más frecuente en el 20 -30% de las mujeres, mientras que puede ser menos frecuente o incluso, ausentarse por completo, en otro 20%. El sangrado vaginal también puede ser más prolongado. Después de un par de meses de tratamiento, los sangrados tienden a ser menos frecuentes. La información, el asesoramiento y llevar un diario de control de los sangrados puede mejorar la aceptación del patrón de sangrado por parte de la mujer.

Otras reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos de desogestrel (> 2,5%) fueron acné, alteración del estado de ánimo, mastalgia, náuseas y aumento de peso. Las reacciones adversas se mencionan en la tabla siguiente.

Todas las reacciones adversas se describen según el sistema de órganos y frecuencia: frecuentes (=1/100 a <1/10), poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100) raras (=1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infección vaginal	
Trastornos psiquiátricos	Alteración del humor, estado de ánimo depresivo, Disminución de la libido		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos oculares		Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia	Erupción cutánea Urticaria Eritema nudoso
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia Menstruación irregular Amenorrea	Dismenorrea Quistes ováricos	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga
Exploraciones complementarias	Aumento de peso

Puede producirse galactorrea durante el uso de desogestrel. En raras ocasiones se han notificado embarazos ectópicos. Además, se puede producir agravación del angioedema o agravación del angioedema hereditario (ver sección precauciones y advertencias).

Se han notificado varias reacciones adversas (graves) en mujeres que utilizaban anticonceptivos orales (combinados). Estas incluyen trastornos tromboembólicos venosos y arteriales, tumores hormonodependientes (por ej., tumores hepáticos, cáncer de mama) y cloasma, algunos de los cuales se comentan con más detalle en la sección precauciones y advertencias.

El sangrado intermenstrual y / o el fracaso de los anticonceptivos pueden ser el resultado de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos hormonales (ver sección interacciones).

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 sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Si está presente una de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se deben sopesar las ventajas de utilizar progestágenos y los posibles riesgos de cada caso individual, que deberán ser comentados con cada paciente antes de decidirse a empezar a tomar Aminta. La paciente deberá ponerse en contacto con su médico en caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones. El médico decidirá entonces si debe suspenderse el uso de Aminta.

En general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC), el riesgo de que se diagnostique un cáncer de mama aumenta ligeramente. Este aumento del riesgo desaparece de forma gradual en los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AOC y no guarda relación con la duración del uso, aunque sí con la edad en el momento de utilizarlos. En la siguiente tabla se presenta el número previsto de casos diagnosticados por cada 10.000 mujeres que utilizan AOC (hasta 10 años después de la interrupción del tratamiento) respecto a las mujeres que nunca los utilizaron durante el mismo período, calculado para cada grupo de edad.

Grupo de edad	Casos esperados en usuarias de AOC	Casos esperados en mujeres que no utilizan AOC
16-19 años	4.5	4
20-24 años	17.5	16
25-29 años	48.7	44
30-34 años	110	100
35-39 años	180	160
40-44 años	260	230

Es posible que el riesgo en las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (APS), como Aminta, sea de magnitud similar al asociado con los AOC. No obstante, con los APS los indicios son menos concluyentes. Comparado con el riesgo de desarrollar cáncer de mama alguna vez en la vida, el aumento del riesgo asociado a los AOC es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOC tienden a ser menos avanzados que los diagnosticados en las que no han utilizado AOC. El aumento del riesgo en las usuarias de AOC puede deberse a que el diagnóstico se realiza de forma más precoz, a los efectos biológicos del anticonceptivo oral o a una combinación de ambos factores.

Puesto que no puede descartarse un efecto biológico de los progestágenos en el cáncer de hígado, debe realizarse una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo en mujeres con este tipo de cáncer.
Si se desarrollan alteraciones agudas o crónicas de la función hepática, la paciente deberá ser remitida al especialista para su valoración y asesoramiento.

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOC a un aumento de la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la importancia clínica de estos resultados cuando desogestrel se utiliza en ausencia de un componente estrogénico, debe suspenderse el uso de Aminta en caso de desarrollo de una trombosis. Asimismo, debe pensarse en suspender la administración de Aminta en caso de inmovilización prolongada por cirugía o enfermedad. Las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos deben tener en cuenta la posibilidad de una recaída.

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, no hay indicios de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que utilizan anticonceptivos orales con progestágeno solo. No obstante, se realizará un control exhaustivo de las pacientes diabéticas durante los primeros meses de tratamiento.

Si durante el tratamiento con Aminta se desarrolla hipertensión constante o si un aumento significativo de la presión arterial no responde de forma adecuada al tratamiento antihipertensivo, deberá pensarse en la posibilidad de suspender el uso de Aminta.

El tratamiento con Aminta conduce a una disminución de las concentraciones séricas de estradiol hasta los valores correspondientes al inicio de la fase folicular. Actualmente se desconoce si la disminución ejerce algún efecto de importancia clínica en la densidad mineral ósea.

La protección contra los embarazos ectópicos que se obtiene con los anticonceptivos orales de progestágeno solo habituales no es tan buena como la que ofrecen los anticonceptivos orales combinados, hecho que se ha asociado a las ovulaciones que se producen con frecuencia durante el tratamiento con anticonceptivos orales con progestágeno solo. Pese a que Aminta inhibe la ovulación de forma constante, deberá considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar un diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

De vez en cuando puede aparecer cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman Aminta.

Las siguientes afecciones se han notificado tanto en el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos:
• Ictericia y prurito relacionado con el desarrollo de colestasis
• formación de cálculos biliares, porfiria
• lupus eritematoso sistémico
• síndrome urémico hemolítico
• corea de Sydenham
• herpes gestacional
• pérdida de audición relacionada con el desarrollo de otosclerosis
• angioedema (hereditario).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Pruebas de laboratorio
Los datos obtenidos con los AOC han demostrado que la utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; las concentraciones plasmáticas de proteínas (transportadoras), por ej., transcortina y fracciones lipídicas/lipoproteicas; los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del intervalo de referencia normal. Se desconoce hasta qué punto esto ocurre con los anticonceptivos con progestágeno solo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Aminta en la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Aminta no está indicado durante el embarazo. Si el embarazo se produce durante el tratamiento de Aminta, debe suspenderse el tratamiento.
Los estudios realizados en animales han demostrado que la administración de dosis muy altas de progestágenos puede provocar virilización en fetos hembra.
Los estudios epidemiológicos extensos no han constatado un aumento del riesgo de desarrollar defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo. Los datos de farmacovigilancia recopilados con distintos AOC que contienen desogestrel tampoco indican un aumento del riesgo.

Lactancia:
Aminta no influye en la producción o la calidad (concentración de proteínas, lactosa o lípidos) de la leche materna. No obstante, a través de la leche materna se eliminan pequeñas cantidades de etonogestrel. Por consiguiente, los lactantes pueden llegar a ingerir entre 0,01 y 0,05 microgramos de etonogestrel por kilo de peso y día (sobre la base de una ingesta de leche estimada de 150 mililitros por kilo de peso y día).
Se dispone de escasos datos sobre el seguimiento a largo plazo de niños cuyas madres empezaron a utilizar desogestrel entre la cuarta y octava semana después del parto. Estos niños recibieron lactancia materna durante 7 meses y el seguimiento se realizó hasta los 1,5 años (n= 32) o los 2,5 años (n= 14) de edad. La evaluación del crecimiento y del desarrollo físico y psicomotor no reveló ninguna diferencia comparada con los lactantes que recibieron lactancia materna y cuyas madres utilizaron un DIU con cobre. A partir de los datos disponibles, Aminta puede utilizarse durante la lactancia. No obstante, debe controlarse de forma exhaustiva el desarrollo y el crecimiento de un lactante alimentado con leche materna si su madre utiliza Aminta.

Fertilidad:
Aminta está indicado para la prevención del embarazo. Para obtener información sobre el retorno a la fertilidad (ovulación), ver propiedades farmacodinámicas.

Interacciones:

La información de prescripción de los medicamentos concomitantes debe consultarse para identificar posibles interacciones.

Efecto de otros medicamentos sobre Aminta:
Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos que inducen enzimas microsomales, que pueden dar lugar a mayor eliminación de hormonas sexuales y puede conducir a un sangrado intermenstrual y / o falla anticonceptiva.

Administración:
La inducción enzimática puede ocurrir después de unos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada en unas pocas semanas. Después de suspender el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede durar aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo:
Se debe informar a las mujeres que reciben tratamiento con medicamentos o productos herbales inductores de enzimas hepáticas que la eficacia de Aminta puede reducirse. Se debe usar un método anticonceptivo de barrera además de Aminta. El método de barrera se debe usar durante todo el tiempo de terapia farmacológica concomitante y durante 28 días después de la interrupción del medicamento inductor de enzimas hepáticas.

Tratamiento a largo plazo:
Para las mujeres en tratamiento a largo plazo con medicamentos inductores de enzimas, un método alternativo de la anticoncepción no se ve afectada por los medicamentos inductores de enzimas.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas anticonceptivas (disminución de la eficacia anticonceptiva al inducción enzimática) e.g .: Barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, rifabutina y productos que contienen el remedio a base de hierbas St. Hierba de San Juan (hypericum perforatum).

Sustancias con efectos variables sobre la eliminación de hormonas anticonceptivas: Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (p. ritonavir, nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, nevirapina) y / o combinaciones con medicamentos del virus de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.
Por lo tanto, la información de prescripción de los medicamentos concomitantes de VIH / VHC debe consultarse para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, una barrera adicional método anticonceptivo debe ser utilizada por mujeres con inhibidor de proteasa o transcriptasa inversa no nucleósida terapia inhibidora.

Sustancias que disminuyen la eliminación de hormonas anticonceptivas (inhibidores de enzimas):
La administración concomitante de inhibidores potentes (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (p. ej., fluconazol, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones séricas de progestinas, incluido el etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel.

Efectos de Aminta en otros medicamentos:
Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros principios activos. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Sobredosificación:

No se han notificado efectos perjudiciales graves por sobredosificación. Los síntomas que pueden aparecer son náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, un ligero sangrado vaginal. No existen antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase y mantener en su envase original

AMOVAL

Antibiótico



Descripcion:

AMOVAL contiene amoxicilina, un antibiótico semisintético derivado de la penicilina

Composición:

AMOVAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AMOVAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 500 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, macrogol 4000, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, celulosa microcristalina c.s.

AMOVAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 750 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 750 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, c.s.

AMOVAL® POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

AMOVAL® 250 mg / 5 mL CON SOLVENTE
Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 250 mg
Excipientes: ácido cítrico anhidro, carmelosa de sodio, benzoato de sodio, citrato de sodio, colorante D&C rojo N° 27, sabor imitación chicle, goma carragen, dióxido de silicio, sacarosa, agua purificada c.s.

AMOVAL® 500 mg / 5 mL CON SOLVENTE
Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 500 mg
Excipientes: ácido cítrico anhidro, carboximetilcelulosa sódica, benzoato de sodio, citrato de sodio, colorante D&C rojo N° 27, sabor imitación chicle, goma carragen, dióxido de silicio, sacarosa, agua purificada c.s.

Presentaciones:

Comprimidos 500 mg: Envase con 21 comprimidos
Comprimidos 750 mg: Envase con 21 comprimidos
Suspensión 250 mg: Envase de 100 mL
Suspensión 500 mg: Envase de 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Penicilinas de amplio espectro
Código ATC: J01C3A04

FORMA FARMACÉUTICA
Comprimidos y polvo para suspensión con solvente.

Mecanismo de acción
La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las Penicilinas, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por lisis y muerte celular.
La amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI (t > CMI) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

Mecanismos de resistencia
Los mecanismos principales de resistencia a amoxicilina son:
• Inactivación por las beta-lactamasas bacterianas.
• Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente antibacteriano por la diana.

La impermeabilidad de la bacteria o los mecanismos de bombas de expulsión pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La amoxicilina se disocia completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Se absorbe bien y rápidamente tras la administración por vía oral. Tras la administración oral, la amoxicilina alcanza una biodisponibilidad aproximada del 70%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) es de aproximadamente 1 hora.

A continuación, se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina 250 mg tres veces al día a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Cmax	Tmax*	AUC (0-24h)	T1/2
(µg/mL)	(h)	(µg.h/mL)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0 - 2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56

*Mediana (rango)
En el rango de 250 a 3.000 mg, la biodisponibilidad en proporción a la dosis es lineal (medida como Cmax y AUC). La absorción no se ve afectada por la administración simultánea de alimentos.
La amoxicilina se puede eliminar por hemodiálisis.

Distribución:
Alrededor de un 18% de la amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3 a 0,4 L/Kg.
Tras la administración intravenosa se ha detectado amoxicilina en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, líquido sinovial y peritoneal, bilis y pus. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. La amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se puede detectar en la leche materna.
La amoxicilina atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación:
La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial.

Eliminación:
La principal vía de eliminación de amoxicilina es la renal.
Amoxicilina tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/hora en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina se excreta de forma inalterada en la orina durante las primeras 6 horas tras la administración de una dosis única de amoxicilina de 250 mg o 500 mg. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50 - 85% para amoxicilina tras un periodo de 24 horas.
El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina.

Edad:
La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de aproximadamente 3 meses a 2 años, y en los niños mayores y adultos. Para niños muy pequeños (incluidos los recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida, el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos dosis al día, debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, y puede ser útil monitorizar la función renal.

Género:
Tras la administración oral de amoxicilina a sujetos hombres o mujeres sanos, el género no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento sérico total de la amoxicilina disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal.

Insuficiencia hepática:
Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y desarrollo.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina.

Indicaciones:

AMOVAL® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, causadas por microorganismos sensibles demostrado por antibiograma, en adultos y niños:
• Sinusitis bacteriana aguda
• Otitis media aguda
• Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda
• Exacerbación aguda de bronquitis crónica
• Neumonía adquirida en la comunidad
• Cistitis aguda
• Bacteriuria asintomática en el embarazo
• Pielonefritis aguda
• Fiebre tifoidea y paratifoidea
• Abscesos dentales con celulitis diseminada
• Infección protésica articular

• Erradicación de Helicobacter pylori
• Enfermedad de Lyme

AMOVAL® también está indicado para la profilaxis de la endocarditis.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

Posología
La dosis de AMOVAL® seleccionada para tratar una infección individual debe tener en cuenta:
• Los patógenos esperados y la posible sensibilidad a los agentes antibacterianos.
• La gravedad y el lugar de la infección.
• La edad, peso y función renal del paciente; tal y como se muestra más abajo.

La duración del tratamiento se debe determinar por el tipo de infección y la respuesta del paciente y debe, en general, ser lo más corta posible. Algunas infecciones requieren periodos más largos de tratamiento.

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Forma de administración
Uso Oral
La absorción de AMOVAL® no se ve afectada por los alimentos.
Se puede comenzar el tratamiento por vía parenteral de acuerdo con las recomendaciones de dosis para formulación parenteral y continuar con una formulación oral.

Comprimidos: Tragar con agua
Polvo para suspensión oral: Revise las instrucciones de reconstitución del medicamento, antes de la administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o cualquiera de las penicilinas o a alguno de los excipientes.
Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad inmediata grave (ej. anafilaxis) a otro agente beta-lactámico (p.ej. una cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y erupción cutánea.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con amoxicilina se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas según la base de datos de clasificación de Órganos del Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o químico farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad
Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina, se debe tener precaución para confirmar si ha habido una reacción de hipersensibilidad previa a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes betalactámicos.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y, a veces, mortales (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), en pacientes tratados con penicilinas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina y establecer una terapia alternativa adecuada.

Microorganismos no sensibles
Amoxicilina no es adecuada para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a no ser que el patógeno esté ya documentado y se conozca que sea sensible o haya una alta probabilidad de que el patógeno sea adecuado para ser tratado con amoxicilina. Esto aplica particularmente cuando se considere el tratamiento de pacientes con infecciones del tracto urinario e infecciones graves de oído, nariz y garganta.

Convulsiones
Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas o en pacientes con factores que hagan que tengan predisposición (ej: antecedentes de convulsiones, epilepsia tratada o trastornos de las meninges).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia.

Reacciones cutáneas
La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento de amoxicilina y la administración posterior estará contraindicada.

Se debe evitar usar amoxicilina en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado con esta afección tras el uso de amoxicilina.

Reacción de Jarisch-Herxheimer
Se ha observado la reacción de Jarisch-Herxheimer tras el tratamiento de enfermedad de Lyme con amoxicilina. Tiene lugar debido a la actividad bactericida de amoxicilina en la bacteria causante de enfermedad de Lyme, la espiroqueta Borrelia burgdorferi. Se debe advertir a los pacientes de que esta es una consecuencia, frecuente y generalmente autolimitante del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles
El uso prolongado puede provocar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

Con casi todos los agentes antibacterianos, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida. Por tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con amoxicilina, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES)
Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben

amoxicilina. DIES es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de tomar el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock.

Tratamiento prolongado
Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, que incluyan la renal, hepática y hematopoyética.
Se han notificado elevaciones de las enzimas hepáticas y cambios en el recuento sanguíneo.

Anticoagulantes
Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Cristaluria
En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

Interferencia con tests diagnósticos
Es probable que niveles elevados de amoxicilina en suero y orina puedan afectar ciertos ensayos de laboratorio. Debido a las altas concentraciones urinarias de amoxicilina, son comunes los resultados falsos positivos con métodos químicos.
Se recomienda que se utilicen métodos enzimáticos glucosa oxidasa cuando se evalúe la presencia de glucosa en orina y se esté en tratamiento con amoxicilina.
La presencia de amoxicilina puede distorsionar los resultados del análisis de estriol en mujeres embarazadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden aparecer efectos adversos (p. ej. reacciones alérgicas, mareos, convulsiones), que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina en el embarazo en humanos no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Se puede emplear amoxicilina en el embarazo cuando los beneficios potenciales superen los posibles riesgos asociados con el tratamiento.

Lactancia
Amoxicilina se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades con posible riesgo de sensibilización. Por tanto, pueden aparecer en el lactante diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas, por lo que la lactancia podría tener que interrumpirse. Sólo se debe administrar amoxicilina durante la lactancia tras haberse evaluado el beneficio/riesgo por parte del médico.

Fertilidad
No hay datos de los efectos de amoxicilina en la fertilidad en humanos. Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado efectos en la fertilidad.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:
• Metotrexato
Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causado un aumento potencial de su toxicidad.
• Probenecid
No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.
• Alopurinol
La administración concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.
• Tetraciclinas
Las tetraciclinas y otros fármacos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de amoxicilina.
• Anticoagulantes orales
Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con acenocumarol o warfarina y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la coadministración se deben controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de anticoagulantes orale

Sobredosificación:

Síntomas y signos de sobredosis
Se pueden observar síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos y diarrea) y desequilibrio en el balance de líquidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria con amoxicilina, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal. Pueden tener lugar convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciban altas dosis.
Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal.

Tratamiento de la intoxicación
Los síntomas gastrointestinales se pueden tratar sintomáticamente, prestando atención al equilibrio de agua/electrolitos.
La amoxicilina se puede eliminar de la circulación mediante hemodiálisis

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

AMOVAL 1 GRAMO

Antibiótico



Descripcion:

AMOVAL 1 gramo contiene amoxicilina, un antibiótico semisintético derivado de la penicilina

Composición:

Cada comprimido contiene:
Amoxicilina trihidrato 1000 mg.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos 1 gr: Envase con 14 y 20 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

Amoxicilina es un derivado semi-sintético de la penicilina, estable a pH ácido, con un espectro antibacteriano muy similar al de ampicilina.

MICROBIOLOGÍA

AMOVAL es activo contra bacterias aerobias grampositivas susceptibles: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp.* (cepas no productoras de betalactamasas; las cepas susceptibles a amoxicilina, pero resistentes a meticilina/oxacilina deben ser consideradas resistentes a amoxicilina), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.* (sólo cepas - y -hemolíticas), contra bacterias aerobias gram negativas susceptibles: *Escherichia coli* (cepas no productoras de betalactamasas), *Haemophilus influenzae* (cepas no productoras de betalactamasas), *Neisseria gonorrhoeae* (cepas no productoras de betalactamasas), *Proteus mirabilis* (cepas no productoras de betalactamasas) y contra *Helicobacter pylori.*

MECANISMO DE ACCIÓN

Amoxicilina tiene acción bactericida, al igual que todos los antibióticos -lactámicos, gracias a la inhibición de la síntesis de un mucopéptido de la pared celular bacteriana, al inteferir la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), existentes en la membrana citoplasmática de las bacterias.

Para ejercer su acción inhibitoria de la síntesis de la pared celular, los antibióticos betalactámicos se unen en forma específica a las PBP. La unión de las PBP al antibiótico determina la inactivación de la enzima transpeptidasa y la activación de autolisinas bacterianas.

Los antibióticos betalactámicos presentan un patrón de actividad antimicrobiano tiempo-dependiente y su efecto se correlaciona con el tiempo que permanece el antibiótico en concentraciones superiores a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de la bacteria (T > CIM). Su acción bactericida es lenta y se manifiesta en la fase de crecimiento bacteriano, el efecto bactericida máximo ocurre a concentraciones bajas (+/- 4 veces la CIM).

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Amoxicilina muestra una biodisponibilidad de un 89%; administrada junto con alimentos no disminuye su absorción.

Distribución
Alcanza entre un 15% y un 25% de unión a proteínas plasmáticas, es capaz de atravesar al líquido cerebro espinal sólo cuando las meninges se encuentran inflamadas. En los fluidos bronquiales alcanza concentraciones del orden del 3.8% al 7.2% de la concentración que alcanza en el plasma. Se distribuye en bilis, vesícula biliar, pulmón, hígado, oído y líquido pleural en concentraciones superiores a la CIM de numerosas bacterias. Posee un volumen de distribución de 0.26 – 0.31 L/Kg.

Excreción:
La eliminación de amoxicilina es principalmente renal. Aproximadamente el 60% de una dosis de amoxicilina se elimina en orina sin cambios. La eliminación de amoxicilina puede disminuir si se administra en conjunto con medicamentos que poseen la misma vía de eliminación, como es el caso de probenecid. Posee un tiempo de vida media de 1,5 a 2 horas, mientras que en pacientes con falla renal puede llegar a ser de 5 a 20 horas.

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones bacterianas de la vía respiratoria. Indicado en infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles en tejidos localizados como son las infecciones gastrointestinales, infecciones urinarias, gonorrea, infecciones de la piel, tejidos blandos.

Indicado para la erradicación de *Helicobacter pylori* en terapia tri-asociada, con Claritromicina y omeprazol o esomeprazol.

Posología y Administración:

Vía oral, no se debe administrar con las comidas.
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
En el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles la dosis recomendada es de 1 gramo (1 comprimido) cada 12 horas.

Erradicación del *helicobacter pylori*: 1 g de amoxicilina en combinación con 500 mg de claritromicina y 20 mg de esomeprazol u omeprazol cada 12 horas, durante 10 a 14 días.

En gonorrea aguda no complicada: 3 g como dosis única.

Contraindicaciones:

Amoxicilina está contraindicado en pacientes que presenten antecedentes o tengan hipersensibilidad a las penicilinas o en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios de largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de amoxicilina. Tampoco se han realizado estudios exclusivos para detectar potencial mutagénico de amoxicilina; sin embargo, datos provenientes de estudios hechos con la asociación terapéutica, amoxicilina - ácido clavulánico, demuestran que la asociación no fue mutagénica en el test de Ames, en el ensayo de conversión del

gen de levadura y en el ensayo en micronúcleos de ratón. La asociación mostro ser débilmente positiva en el ensayo de linfoma de ratón, pero la tendencia hacia un aumento en la frecuencia de mutación se produjo a dosis que también fueron asociadas con una disminución de la supervivencia celular.

En un estudio multigeneracional de reproducción en ratas, no se apreció deterioro de la fertilidad, efectos adversos reproductivos o efectos adversos de otro tipo con dosis de hasta 500 mg/kg (equivalente a aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Reacciones Adversas:

La diarrea es la reacción adversa más frecuente.

Otras reacciones adversas son: candidiasis mucocutáneas, nauseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, leucopenia, agranulocitosis, cristaluria, hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión convulsiones, cambio de ánimo y vértigo.

Precauciones y Advertencias:

Se han reportado serias reacciones anafilácticas que han llegado a ser ocasionalmente fatales tras la administración de penicilina; sin embargo la anafilaxia es más probable tras la administración parenteral y/o en pacientes con historial de sensibilidad a múltiples alergenos. Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina, el paciente debe ser instruido de comunicar al médico si ha experimentado previamente reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, a otros alérgenos, o a cefalosporinas, ya que existe la posibilidad de experimentar una reacción alérgica cruzada. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento con amoxicilina debe interrumpirse. Reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento médico de emergencia.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo amoxicilina. La diarrea puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que pueden alterar la flora intestinal normal puede llevar a la proliferación de *C. difficile.*

Las toxinas producidas por algunas cepas de *C. difficile* pueden causar un incremento en la morbilidad y mortalidad de la diarrea, la cual se puede volver refractaria a la terapia con antibióticos llegándo a requerir colectomia. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.

Si se sospecha o confirma DACD, el uso de antibióticos no selectivos contra *C. difficile* debe ser suspendido, junto con esto se debe instaurar tratamiento adecuado contra *C. difficile* y monitorear al paciente, con un adecuado control de los fluidos y electrolitos plasmáticos, y suplementos proteicos.

En pacientes con mononucleosis no es recomendable administrar amoxicilina, por la posible aparición de rash eritematoso.

La posibilidad de que se produzcan superinfecciones de patógenos micóticos o bacterianos debe tenerse en cuenta durante el tratamiento con amoxicilina. Si se producen sobreinfecciones, el tratamiento con amoxicilina deberá interrumpirse e iniciarse una terapia adecuada para la erradicación del patógeno responsable de la superinfección.

Prescribir amoxicilina en ausencia de fuertes pruebas o fundada sospecha de la presencia de una infección bacteriana o prescribirla para el tratamiento profiláctico de una infección es improbable que aporte algún beneficio al paciente, además de aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes a este tipo de antibióticos.

Alteraciones en los exámenes de laboratorio

Se han reportado elevaciones moderadas de la SGOT y la SGPT, pero el significado de estas elevaciones se desconoce.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo*:* Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios edecuados ni bien controloados en mujeres embarazadas con el fin de determinar la seguridad de amoxicilina. Puede administrarse a embarazadas sólo cuando es claramente necesario.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna. No existe información suficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se administra amoxicilina durante la lactancia. Puede administrarse con precaución a las mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

El uso concomitante de amoxicilina con antibióticos aminoglicósidos puede producir una pérdida en la eficacia de estos últimos.

Los antibióticos macrólidos, las tetraciclinas, las sulfamidas o el cloranfenicol pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas.

La administración concomitante de amoxicilina junto con contraceptivos orales (estrógeno/progestágeno), puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de estos medicamentos.

Si amoxicilina se administra conjuntamente con acenocumarol o warfarina se incrementa el riesgo de hemorragias. Si se administra conjuntamente con alopurinol aumenta el riesgo de experimentar prurito.

El uso concomitante de amoxicilina y metrotrexato aumenta el riego de toxicidad de metrotrexato. El uso conjunto de amoxicilina con probenecid incrementa las concentraciones séricas de amoxicilina. Administrar amoxicilina junto con la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. Amoxicilina administrada en conjunto con venlafaxina podría aumentar el riesgo de producir síndrome serotoninérgico.

Sobredosificación:

La sintomatología de la sobredosificación se da principalmente con oliguria, nefritis intersticial; y en casos graves se ha producido cristaluria que puede llevar a falla renal.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe descontinuar la administración de amoxicilina, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. Si la sobredosis es reciente y no hay alguna contraindicación de por medio, se podrá inducir emesis o implementar otros métodos con el fin de eliminar la droga del estómago. En caso de falla renal, esta debería desaparecer como resultado del fin de la administración de amoxicilina.

AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000

Antibiótico



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions January 2007. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814

2. DrugDex evaluations, Micromedex. Amoxicillin. Abril 2009

3. Monografía producto amoxicilina, publicado por la FDA. Enero 2008.

4. Drusano GL y col. “Relevancia de la farmacocinética y farmacodinámica en la selección de antibióticos para infecciones del tracto respiratorio”, Enf Inf y Microbiol 2000, vol 20, N° 5, pág. 191-197.

Descripcion:

AMOVAL Duo contiene amoxicilina, un antibiótico semisintético derivado de la penicilina

Composición:

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Amoxicilina trihidrato 400 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Amoxicilina trihidrato 800 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Amoxicilina trihidrato 1000 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Amoval Duo 400: Envase de 70 mL
Amoval Duo 800: Envase de 70 mL
Amoval Duo 1000: Envase de 50, 90 y 120 mL

Propiedades Farmacológicas:

Amoxicilina es un derivado semi-sintético de la penicilina, estable a pH ácido, con un espectro antibacteriano muy similar al de ampicilina.

MICROBIOLOGÍA
AMOVAL Duo es activo contra bacterias aerobias grampositivas susceptibles: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp.* (cepas no productoras de betalactamasas; las cepas susceptibles a amoxicilina, pero resistentes a meticilina/oxacilina deben ser consideradas resistentes a amoxicilina), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.* (sólo cepas - y -hemolíticas), contra bacterias aerobias gram negativas susceptibles: *Escherichia coli* (cepas no productoras de betalactamasas), *Haemophilus influenzae* (cepas no productoras de betalactamasas), *Neisseria gonorrhoeae* (cepas no productoras de betalactamasas), *Proteus mirabilis* (cepas no productoras de betalactamasas) y contra *Helicobacter pylori.*

MECANISMO DE ACCIÓN
Amoxicilina tiene acción bactericida, al igual que todos los antibióticos -lactámicos, gracias a la inhibición de la síntesis de un mucopéptido de la pared celular bacteriana, al inteferir la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), existentes en la membrana citoplasmática de las bacterias.
Para ejercer su acción inhibitoria de la síntesis de la pared celular, los antibióticos betalactámicos se unen en forma específica a las PBP. La unión de las PBP al antibiótico determina la inactivación de la enzima transpeptidasa y la activación de autolisinas bacterianas.
Los antibióticos betalactámicos presentan un patrón de actividad antimicrobiano tiempo-dependiente y su efecto se correlaciona con el tiempo que permanece el antibiótico en concentraciones superiores a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de la bacteria (T > CIM). Su acción bactericida es lenta y se manifiesta en la fase de crecimiento bacteriano, el efecto bactericida máximo ocurre a concentraciones bajas (+/- 4 veces la CIM).

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Amoxicilina muestra una biodisponibilidad de un 89%; administrada junto con alimentos no disminuye su absorción.

Distribución
Alcanza entre un 15% y un 25% de unión a proteínas plasmáticas, es capaz de atravesar al líquido cerebro espinal sólo cuando las meninges se encuentran inflamadas. En los fluidos bronquiales, alcanza concentraciones del orden del 3.8% al 7.2% de la concentración que alcanza en el plasma. Se distribuye en bilis, vesícula biliar, pulmón, hígado, oído y líquido pleural en concentraciones superiores a la CIM de numerosas bacterias. Posee un volumen de distribución de 0.26 – 0.31 L/Kg.

Excreción:
La eliminación de amoxicilina es principalmente renal. Aproximadamente el 60% de una dosis de amoxicilina se elimina en orina sin cambios. La eliminación de amoxicilina puede disminuir si se administra en conjunto con medicamentos que poseen la misma vía de eliminación, como es el caso de probenecid. Posee un tiempo de vida media de 1,5 a 2 horas, mientras que en pacientes con falla renal puede llegar a ser de 5 a 20 horas.

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones de la vía respiratoria causadas por gérmenes sensibles. También se indica su uso en infecciones de otras localizaciones ocasionadas por gérmenes sensibles, tales como otitis media, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones urinarias, gonorrea e infecciones gastrointestinales.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis pediátrica usual:
AMOVAL Duo 400 y AMOVAL Duo 800
En infecciones de vía respiratoria, la dosis recomendada de AMOVAL Duo 400 y 800 es de 25-45 mg/Kg/día, repartido en dos tomas diarias. En cuadros de infección por Streptococcus pneumoniae resistente 80-90 mg/Kg/día dividido en dos tomas diarias.

Esquema para niños mayores de 3 meses de edad (suspensiones 400 y 800 mg/ml):

Tipo de infección	Severidad	Dosis
Infecciones respiratorias altas	de leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severas	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Otitis media	leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Otitis media producida por S. pneumoniae resitente a amoxicilina	--	80-90 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infección de las vías respiratorias bajas	moderada o severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infección de las vías respiratorias bajas por S. pneumoniae resistente a amoxicilina	--	80 - 90 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
infecciones de la piel y estructuras dérmicas	leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infecciones del tracto genitourinario	leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas

En niños mayores de dos años se puede considerar la dosis de 40 - 45 mg/Kg/día hasta 80-90 mg/Kg/día dividido cada 12 horas para infecciones respiratorias altas no complicadas. Los niños de 40 Kilos o más deben recibir dosis adulta.

AMOVAL Duo 1000
La dosis usual recomendada es 75-100 mg/kg/día dividida cada 12 horas por 7 días.

Contraindicaciones:

Amoxicilina está contraindicado en pacientes que presenten antecedentes o tengan hipersensibilidad a las penicilinas o en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios de largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de amoxicilina. Tampoco se han realizado estudios exclusivos para detectar potencial mutagénico de amoxicilina; sin embargo, datos provenientes de estudios hechos con la asociación terapéutica, amoxicilina - ácido clavulánico, demuestran que la asociación no fue mutagénica en el test de Ames, en el ensayo de conversión del gen de levadura y en el ensayo en micronúcleos de ratón. La asociación mostro ser débilmente positiva en el ensayo de linfoma de ratón, pero la tendencia hacia un aumento en la frecuencia de mutación se produjo a dosis

que también fueron asociadas con una disminución de la supervivencia celular.
En un estudio multigeneracional de reproducción en ratas, no se apreció deterioro de la fertilidad, efectos adversos reproductivos o efectos adversos de otro tipo con dosis de hasta 500 mg/kg (equivalente a aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Reacciones Adversas:

La diarrea es la reacción adversa más frecuente.
Otras reacciones adversas son: candidiasis mucocutáneas, nauseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, leucopenia, agranulocitosis, cristaluria, hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión convulsiones, cambio de ánimo y vértigo.

Precauciones y Advertencias:

Se han reportado serias reacciones anafilácticas que han llegado a ser ocasionalmente fatales tras la administración de penicilina; sin embargo la anafilaxia es más probable tras la administración parenteral y/o en pacientes con historial de sensibilidad a múltiples alergenos. Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina, el paciente debe ser instruido de comunicar al médico si ha experimentado previamente reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, a otros alérgenos, o a cefalosporinas, ya que existe la posibilidad de experimentar una reacción alérgica cruzada. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento con amoxicilina debe interrumpirse. Reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento médico de emergencia.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo amoxicilina. La diarrea puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que pueden alterar la flora intestinal normal puede llevar a la proliferación de *C. difficile*.

Las toxinas producidas por algunas cepas de *C. difficile* pueden causar un incremento en la morbilidad y mortalidad de ldiarrea, la cual se puede volver refractaria a la terapia con antibióticos llegándo a requerir colectomia. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.

Si se sospecha o confirma DACD, el uso de antibióticos no selectivos contra *C. difficile* debe ser suspendido, junto con esto se debe instaurar tratamiento adecuado contra *C. difficile* y monitorear al paciente, con un adecuado control de los fluidos y electrolitos plasmáticos, y suplementos proteicos.

En pacientes con mononucleosis no es recomendable administrar amoxicilina, por la posible aparición de rash eritematoso.

La posibilidad de que se produzcan superinfecciones de patógenos micóticos o bacterianos debe tenerse en cuenta durante el tratamiento con amoxicilina. Si se producen sobreinfecciones, el tratamiento con amoxicilina deberá interrumpirse e iniciarse una terapia adecuada para la erradicación del patógeno responsable de la superinfección.

Prescribir amoxicilina en ausencia de fuertes pruebas o fundada sospecha de la presencia de una infección bacteriana o prescribirla para el tratamiento profiláctico de una infección es improbable que aporte algún beneficio al paciente, además de aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes a este tipo de antibióticos.

Alteraciones en los exámenes de laboratorio:
Se han reportado elevaciones moderadas de la SGOT y la SGPT, pero el significado de estas elevaciones se desconoce.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios edecuados ni bien controloados en mujeres embarazadas con el fin de determinar la seguridad de amoxicilina. Puede administrarse a embarazadas sólo cuando es claramente necesario.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna. No existe información suficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se administra amoxicilina durante la lactancia. Puede administrarse con precaución a las mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

El uso concomitante de amoxicilina con antibióticos aminoglicósidos puede producir una pérdida en la eficacia de estos últimos.

Los antibióticos macrólidos, las tetraciclinas, las sulfamidas o el cloranfenicol pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas.

La administración concomitante de amoxicilina junto con contraceptivos orales (estrógeno/progestágeno), puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de estos medicamentos.

Si amoxicilina se administra conjuntamente con acenocumarol o warfarina se incrementa el riesgo de hemorragias. Si se administra conjuntamente con alopurinol aumenta el riesgo de experimentar prurito.

El uso concomitante de amoxicilina y metrotrexato aumenta el riego de toxicidad de metrotrexato. El uso conjunto de amoxicilina con probenecid incrementa las concentraciones séricas de amoxicilina. Administrar amoxicilina junto con la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. Amoxicilina administrada en conjunto con venlafaxina podría aumentar el riesgo de producir síndrome serotoninérgico.

Sobredosificación:

La sintomatología de la sobredosificación se da principalmente con oliguria, nefritis intersticial; y en casos graves se ha producido cristaluria que puede llevar a falla renal.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe descontinuar la administración de amoxicilina, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. Si la sobredosis es reciente y no hay alguna contraindicación de por medio, se podrá inducir emesis o implementar otros métodos con el fin de eliminar la droga del estómago. En caso de falla renal, esta debería desaparecer como resultado del fin de la administración de amoxicilina.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 30°C. Protegido de la luz y la humedad.
Suspensiones: Una vez preparada la suspensión debe usarse antes de 7 días si se mantiene a temperatura ambiente o de 14 días si se mantiene bajo refrigeración (entre 2°C y 8°C).

ANTALIN / ANTALIN FORTE

Antidepresivo / Ansiolítico



Descripcion:

ANTALIN y ANTALIN Forte, ambos contienen amitriptilina y clordiazepóxido, un antidepresivo y ansiolítico.

Composición:

Cada comprimido recubierto de ANTALIN contiene:
Amitriptilina clorhidrato 12.5 mg
Clordiazepóxido (como Clorhidrato) 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de ANTALIN FORTE contiene:
Amitriptilina clorhidrato 25 mg
Clordiazepóxido (como clorhidrato) 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

ANTALIN: Estuche con 30 comprimidos
ANTALIN FORTE: Estuche con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Esta asociación tiene dos principios activos amitriptilina y clordiazepóxido. Amitriptilina es una amina tricíclica con acción antidepresiva sobre el sistema nervioso central y el clordiazepóxido es una benzodiazepina, clasificada como un tranquilizante menor con propiedades ansiolíticas.

Ambos componentes de ANTALIN ejercen su acción en el sistema nervioso central. Estudios con clordiazepóxido sugieren que este realiza su acción en el sistema límbico; y la evidencia reciente indica que el sistema límbico está implicado en la respuesta emocional.

La respuesta terapéutica a esta asociación se produce antes y con menos fracasos que el tratamiento de amitriptilina o clordiazepóxido como monoterapia. Los síntomas más probables que pueda experimentar el paciente durante la primera semana de tratamiento incluyen: insomnio, sentimiento de culpa o inutilidad, agitación, ansiedad psíquica y somática, ideación suicida y anorexia.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción exacto de los amitriptilina no esta totalmente dilucidado, pero ha demostrado bloquear, en distintos grados, la recaptación de varios neurotransmisores en la membrana neuronal, especialmente norepinefrina y serotonina, junto con una fuerte actividad anticolinérgica. La actividad antidepresiva de amitriptilina pueden estar relacionada con cualquiera o todos estos efectos antes mencionados, sin embargo los efectos sobre la recaptura de serotonina y norepinefrina son generalmente considerados como los más importantes y son considerados los responsables de la actividad antidepresiva.

El mecanismo de acción de Clordiazepóxido no está claro, pero se piensa que actúa a nivel pre-sináptico o post-sináptico, favoreciendo las respuestas inhibitorias a través de un mecanismo alostérico en el receptor GABA, produciendo un cambio de la cinética de la apertura y cierre de los canales de GABA al paso de iones cloruro.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
Amitriptilina: Posee una completa absorción después de la administración oral, sin embargo sufre un extenso metabolismo de eliminación de primer paso lo que reduce su disponibilidad sistémica en comparación al total de la dosis absorbida.
Clordiazepóxido: Posee un absorción casi completa después de la administración del medicamento

Distribución
Clordiazepóxido: Posee una alta unión a proteínas plasmáticas, entre un 90% y un 98% y tiene un volumen de distribución de 3.3 L

Metabolismo:
Amitriptilina: Aproximadamente el 50% de la droga sufre una N- demetilación dando lugar al metabolito activo nortriptilina, metabolización que es realizada por cuatro isoformas del sistema enzimático citocromo P-450. Posee un tiempo de vida media de 15 horas.
Clordiazepóxido: Es extensamente metabolisado por el hígado, dando metabolitos con activad similar al clordiazepóxido (desmetil-clordiazepóxido y demoxepam). Clordiazepóxido posee un tiempo de vida media que varia entre 10 a 48 horas.

Excreción:
Amitriptilina: Aproximadamente entre el 25 al 50% de la dosis de la amitriptilina se excreta en la orina como metabolitos inactivos dentro de las 24 horas posteriores a la administración de amitriptilina. Pequeñas cantidades se excretan en las heces a través de la eliminación biliar.
Clordiazepoxido: posee una eliminación renal del orden del 1% al 2%.

Indicaciones:

ANTALIN y ANTALIN FORTE están indicados en el tratamiento de los desordenes depresivos leves a moderados; que cursan con cuadros leves a moderados de ansiedad.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
La dosis óptima va a depender de la severidad de los síntomas y de la respuesta individual del paciente al tratamiento. Una vez obtenida la respuesta clínica satisfactoria, la dosificación deberá reducirse a la mínima dosis para el mantenimiento del tratamiento. Se recomienda que las dosis mayores se puedan administrar antes de acostarse, mientras que las dosis más bajas se recomiendan durante el día.

La dosis inicial recomendada es de 3 a 4 comprimidos por día, dividido en varias dosis, esta dosis se puede incrementar a 6 comprimidos por día si llega a ser requerido. Algunos pacientes pueden controlar los síntomas satisfactoriamente con bajas dosis, 2 comprimidos por día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes que poseen hipersensibilidad a alguna benzodiazepina o algún antidepresivo triciclito o a alguno de los otros componentes de la formula. No se debe administrar en pacientes que se encuentren en periodo de recuperación de un infarto agudo al miocardio.

No debe administrarse en concomitancia con cisaprida, de lo contrario se incrementa el riesgo de padecer de arritmias producto de la prolongación del intervalo Q-T.

Esta contraindicado el uso concomitante de ANTALIN o ANTALIN FORTE con inhibidores de monoamino-oxidasa (IMAOs). Si se requiere cambiar de terapia de un IMAO a ANTALIN o ANTALIN FORTE se debe descontinuar la administración del IMAO por 14 días antes de la administración de ANTALIN o ANTALIN FORTE, de lo contrario, producto de la concomitancia entre Antalin y algún IMAO, pueden surgir serias interacciones medicamentosas como convulsiones severas, estados hiperpiréticos e incluso la muerte.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron somnolencia, sequedad bucal, estreñimiento, visión borrosa, mareos e hinchazón. Otros efectos adversos que ocurren con menor frecuencia incluyen, impotencia, temblores, confusión y congestión nasal. Muchos de los síntomas comunes del estado depresivo, como anorexia, fatiga, debilidad, cansancio y letargo, se han informado como efectos secundarios, producto del tratamiento tanto con esta asociación como con amitriptilina.

Granulocitopenia, ictericia y disfunción hepática de etiología incierta se han reportado raramente con la asociación amitriptilina/clordiazepóxido. Durante el tratamiento con esta asociación es recomendable realizar recuentos sanguíneos y pruebas de función hepática de manera periódica.

A continuación se indican las reacciones adversas reportadas tras la administración de amitriptilina o clordiazepóxido, o de drogas que están estrechamente relacionadas con estos principios activo, Sin embargo estas reacciones adversas no han sido reportadas tras la administración de la asociación de amitriptilina/clordiazepóxido.

Cardiovasculares: hipotensión, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, infarto, arritmias, bloqueo cardíaco, accidente cerebro-vascular.

Trastornos psiquiátricos: euforia, temor, falta de concentración, delirios, alucinaciones, la hipomanía y aumento o disminución de la libido.

Neurológicos: incoordinación, ataxia, entumecimiento, hormigueo y parestesias en las extremidades, síntomas extrapiramidales, síncope, cambios en los patrones de EEG.

Anticolinérgicos: íleo paralítico, retención urinaria, dilatación de las vías urinarias.

Alérgicas: rash cutáneo, urticaria, fotosensibilización, edema de cara y lengua, prurito.

Hematológicas: depresión de la médula ósea incluyendo agranulocitosis, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia.

Gastrointestinales: náuseas, dolor epigástrico, vómitos, anorexia, estomatitis, sabor raro, diarrea, lengua oscurecida.

Endocrinos: inflamación testicular y ginecomastia en el varón, agrandamiento del pecho, galactorrea y pequeñas irregularidades menstruales en la mujer, elevación y descenso de os niveles de azúcar en la sangre y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética).

Otros: dolor, aumento o pérdida de peso, aumento de la transpiración, aumento de la frecuencia urinaria, midriasis, ictericia, alopecia, edema de la parótida.

Precauciones y Advertencias:

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años, se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas, se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el pacienta presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

Episodios depresivos mayores pueden ser la presentación inicial de un desorden bipolar. Estos episodios depresivos mayores, tratados sólo con antidepresivos podrían precipitar episodios maniacos mixtos en los pacientes. Se debe administrar con precaución a pacientes con desordenes cardiovasculares, ya que en ellos aumenta la probabilidad de sufrir taquicardias, cambios en los tiempos de conducción cardiaca, arritmias, infarto al miocardio y paro cardiaco.

El uso de este medicamento de manera concomitante con terapia de electroshock incrementa los riesgos propios de esta última terapia. Pacientes que padezcan, o con historial de riesgo, de glaucoma de ángulo cerrado pueden experimentar incremento de la presión intraocular debido al aumento de los efectos anticolinérgicos de amitriptilina.

Debe administrarse con cuidado en pacientes con la función hepática o renal disminuida. Lo mismo debe hacerse en pacientes con hipotiroidismo o que estén en tratamiento con medicamentos tiroideos. Adminístrese con cuidado en pacientes con antecedentes de desordenes convulsivos.

En pacientes con depresión maniaca o con historial de ella, la administración de amitriptilina podría causar la aparición de los estados maniacos o producir hipomanías. La administración de amitriptilina podría incrementar los síntomas paranoicos en algunos pacientes. Amitriptilina debe administrarse con precaución a pacientes esquizofrénicos ya que su administración podría incrementar el riesgo de psicosis.

Debe de administrarse con precaución cuando el paciente ya se encuentra en tratamiento con medicamentos psicotrópicos o depresores del sistemaza nervioso central o alcohol.

Se debe tener cuidado cuando se administra a pacientes adultos mayores o pacientes debilitados físicamente, estos pacientes son más sensibles a los efectos de los principios activos de este medicamento. La administración de este medicamento podría deteriorar el desempeño físico y la alerta mental del paciente, por ende se debe tener precaución si el paciente va a realizar trabajos potencialmente riesgosos, manejar algún vehículo o maquinaria pesada.

Existen casos aislados donde la administración de clordiazepóxido causo ataques de porfiria.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia del tratamiento en la población pediátrica no ha sido establecida.

Uso geriátrico: En pacientes de edad avanzada o debilitados, se recomienda que el tratamiento se realice con la menor dosis eficaz, para impedir el desarrollo de ataxia, sedación excesiva, confusión o efectos anticolinérgicos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Un mayor riesgo de malformaciones congénitas se ha asociado con el uso de tranquilizantes menores (clordiazepóxido, diazepam y meprobamato) durante el primer trimestre del embarazo. Evitar la administración de este medicamento durante el embarazo.

Las pacientes deben ser advertidas de que si se quedan embarazadas o tienen intención de hacerlo durante el tratamiento con clordiazepóxido deben comunicarse con sus médicos sobre la conveniencia de dejar de administrar este medicamento.

Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Por regla general, la lactancia no debe llevarse a cabo mientras el paciente está en tratamiento con medicamentos que no se sabe como afectan al lactante, ya que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y pueden causar efectos adversos en el lactante.

Interacciones:

La administración concomitante de clordiazepóxido con ciertos medicamentos, puede tener efectos aditivos, produciendo depresión del sistema nervioso central y/o depresión respiratoria, dentro de estos medicamentos esta: alfentanil, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, carisoprodol, hidrato cloral, clorzoxazona, codeína, dantroleno, etclorvinol, fentanil, hidrocodona, levorfanol, mepiridina, mefobarbital, mefobamate, metocarbamol, metohexital, morfina, pentobarbital, primidona, propoxifeno, remifentanil, sufentanil y tiopental, entre otros.

La administración simultanea de clordiazepóxido con cimetidina, disulfiramo, ketoconazol, kava, magnolia, skullcap, valeriana, puede disminuir el clearance de las benzodiazepinas aumentando las concetraciones plasmáticas de clordiazepóxido y con ello el riesgo de intoxicación por este último, manifestado a través de la depresión del sistema nervioso central. La administración conjunta de clordiazepóxido con hierba de San Juan o teofilina produce una perdida del efecto ansiolítico del medicamento. La concomitancia de clordiazepóxido con fenitoina produce alteraciones en las concentraciones séricas de esta ultima. Clordiazepóxido administrado conjuntamente con warfarina, disminuye la efectividad terapéutica del anticoagulante oral.

La concomitancia de amitriptilina con ciertos medicamentos produce efectos aditivos en la prolongación del intervalo Q-T, incrementado el riesgo de cardiotoxicidad, dentro de estos medicamentos se encuentra terfenadina, vasopresina, venlafaxina, cisaprida, foscarnet, hidrato cloral, zolmatriptan, arsénico, levometadil, anti-arrítmicos como amiodarona, bretilium, hidroquinidina, procainamida, propafenona, quinidina, sotalol, etc; anti-sicóticos como droperidol, haloperidol, quetiapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona, zotepina; antibióticos como claritromicina, eritromicina, gatifloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino, cotrimoxazol, telitromicina; anti-malaricos como cloroquina, halofantrina, lumefantrina; anestésicos generales como enflurano, halotano, isoflurano.

Las concentraciones séricas de amitriptilina pueden disminuir significativamente cuando se administrar conjuntamente con carbamazepina, primidona, rifapentina, y barbitúricos como amobartital, aprobarbital, butalbarbital, heptabarbital, hexobarbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental.

La administración concomitante amitriptilina con medicamentos que puedan aumentar la neurotransmición adrenérgica, pueden provocar: estimulación del sistema nervioso central, hipertensión y otros efectos cardiacos; dentro de estos medicamentos encontramos anfetamina, dexfenfluramina, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, dietilpropion, fenfluramina, mazindol, metamfetamina, pemolina, propilhexedrina epinefrina y etilefrina.

Se puede producir un incremento de las concentraciones séricas de amitriptilina producto de la administración concomitante con amprenavir, atazanavir, cimetidina, cinacalcet, estrógenos conjugados, estriol, estrona, estropipate, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ritonavir, sertralina paroxetina.

La administración concomitante de amitriptilina con formoterol, metildopa o salmeterol puede producir un aumento de la excitación cardiovascular. La administración de amitrptilina puede inhibir las vías metabólicas de algunos medicamentos, produciendo un aumento de las concertaciones plasmáticas de los medicamentos en concomitancia con amitriptilina, dentro de ellos se encuentran gelantamina, fenitoina, atomoxetina. Al administrar

amitriptilina de manera concomitante con belladona o difenhidramina podría aumentar la actividad anticolinérgica de estos dos últimos. La administración de amitriptilina con clorgilina, iproniazid, isocarboxazid, rasagilina, pargilina, selegilina pueden incrementar el riesgo de neurotoxicidad. Al administrarlo con diazepam se puede experimentar deficiencia psicomotora.

La administración amitriptilina junto con etinilestradiol, mestranol o tibolona puede producir una disminución de la eficacia antidepresiva de amitriptilina.

La administración conjunta de amitriptilina con linezolid, adenosil-metionina, topentadol incrementa el riesgo de padecer síndrome serotoninérgico. Se ha descrito que la administración de amitriptilina con baclofen podría causar perdida de memoria.

Sobredosificación:

Las manifestaciones clínicas, más relevantes, producto de una sobredosis por antidepresivos triciclicos incluyen: arritmias cardíacas, hipotensión severa, convulsiones y depresión del SNC, incluyendo coma. Los cambios en el electrocardiograma son importantes indicadores clínicos de toxicidad por antidepresivos tricíclicos.

Otros signos de la sobredosis por antidepresivos tricíclicos pueden incluir: confusión, trastornos de concentración, trastornos visuales transitorios, alucinaciones, pupilas dilatadas, agitación, reflejos hiperactivos, estupor, somnolencia, rigidez muscular, vómitos, hipotermia, la hipertermia o de cualquiera de los síntomas enumerados en el ítem de REACCIONES ADVERSAS.

Las manifestaciones clínicas producto de una intoxicación por benzodiazepinas son: somnolencia, confusión, coma y reflejos disminuidos.

Tratamiento general de la sobredosis:
En caso de sobredosificación se debe iniciar el tratamiento de soporte del paciente, obtener un ECG e inmediatamente iniciar la monitorización cardiaca. Proteger las vías respiratorias del paciente, establecer una vía intravenosa e iniciar el lavado gástrico.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ANTAXOL

Anticoagulante



Bibliografia:

Vida útil: 36 meses almacenado a no más de 25 °C.
Naturaleza y contenido del envase: Blíster PVDC-PVC(transparente, incoloro)/ALU impreso con XX comprimidos recubiertos.
CONDICIÓN DE VENTA: R = Venta bajo receta simple.
Fabricado semiterminado por: Intas Pharmaceutical Limited, ubicado en Plot No. 457, 458, Matoda Plot No 191/218 P Chacharwadi, Sarkhej-Bavla Highway, Ahmedabad, 382210, India.
Acondicionado, importado y distribuido por: Laboratorios Saval S.A., Av. Pdte Eduardo Frei Montalva 4600, Renca, Santiago, Chile.

Descripcion:

Antaxol contiene Apixabán, un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa

Composición:

ANTAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Apixabán 2,5 mg
Excipientes (c.s.): lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo.

ANTAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Apixabán 5 mg
Excipientes (c.s.): lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo.

Presentaciones:

Envase con 60 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02

Mecanismo de acción:
Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe

indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixabán en modelos animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis.

Efectos farmacodinámicos:
Los efectos farmacodinámicos de apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.
Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits. En los estudios clínicos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom® Heparin. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixabán es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixabán.
A continuación se muestra tabla con la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixabán para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixabán para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

	Apix. Cmax (ng/ml)	Apix. Cmin (ng/ml)	Actividad anti-Factor Xa max de Apìx. (UI/ml)	Actividad anti-Factor Xa min de Apìx. (UI/ml)
	Mediana [percentil 5/95]			
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo ARISTOTLE.
Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50 % para dosis de hasta 10 mg. Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la Cmax de apixabán a dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.
Apixabán muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixabán exhiben una variabilidad de baja a

moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20 % CV y ~30 % CV, respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la Cmax y el AUC fueron el 21 % y 16 % inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.
Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixabán disuelto en 60 ml de G5A y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros estudios clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixabán. Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de apixabán proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixabán.

Distribución:
La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87 %. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

Biotransformación y eliminación:
Apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25 % como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixabán supone aproximadamente el 27 % del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente.
Apixabán tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas. Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinil. Apixabán es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixabán en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el principio activo en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Pacientes de edad avanzada:
Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32 % superiores y sin diferencia en Cmax.

Insuficiencia renal:
La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixabán (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44 % respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixabán.
En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixabán se incrementó en un 36 % en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodialisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó en un 14 % el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

Insuficiencia hepática:
En un estudio comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n = 6) y de 6 (n = 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n = 6) y de 8 (n = 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixabán se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Sexo:
La exposición a apixabán fue aproximadamente un 18 % más alta en mujeres que en hombres.

Origen étnico y raza:
Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixabán entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixabán fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I.

Peso corporal:
Comparado con la exposición a apixabán en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30 % más baja y el peso corporal < 50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30 % más alta.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixabán fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embriofetal, y toxicidad en animales juveniles.
Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixabán en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.
En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (Cmax alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche.

Indicaciones:

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA).
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

Posología y Administración:

Posología

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:
La dosis recomendada de apixabán es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica.

Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera:
La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla:

La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV):
La dosis recomendada de apixabán es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.
Reducción de dosis:
La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).
El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:
La dosis recomendada de apixabán para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).
La dosis recomendada de apixabán para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixabán 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1 a continuación.

Recomendaciones posológicas:

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de la TVP o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	seguida de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

Dosis omitidas:
Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Antaxol inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.

Cambio de tratamiento:
El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada. Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Antaxol:
Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apixabán, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Antaxol cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea <2.

Cambio de tratamiento con Antaxol a antagonistas de la vitamina K (AVK):
Cuando cambie el tratamiento con Antaxol a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de Antaxol durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Antaxol con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Antaxol. Se debe continuar con la administración conjunta de Antaxol y AVK hasta que el INR sea ≥ 2.

Pacientes de edad avanzada:
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis.

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones:
- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis.
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones:
- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no apixabán se debe utilizar con precaución;
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixabán, de 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixabán no está recomendado.

Insuficiencia hepática
Antaxol está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado.
No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Antaxol debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Antaxol, se debe medir la función hepática.

Peso corporal:
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis.

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Sexo:
No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV):
El tratamiento con apixabán se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter.

Pacientes sometidos a cardioversión:
El tratamiento con apixabán se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieran cardioversión.
En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes y de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica (ETE) o escáner de tomografia computerizada (TC)) antes de la cardioversión.

Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inicien tratamiento con apixabán, se les deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) antes de la cardioversión. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores Reducción de dosis e Insuficiencia Renal).
Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores Reducción de dosis e Insuficiencia Renal). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión.

Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixabán según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP):
La experiencia es limitada en el tratamiento con apixabán a la dosis recomendada para los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis.

Población Pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Antaxol en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en la sección 3.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración
Uso oral
Antaxol debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.
Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Antaxol se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5 % en agua (G5A), o jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral. Como alternativa, los comprimidos de Antaxol se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica.

Los comprimidos triturados de Antaxol son estables en agua, G5A, jugo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
• Sangrado activo, clínicamente significativo.
• Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
• Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
• Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
La seguridad de apixabán se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente.
Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.
En estudios de prevención del TEV, en total el 11 % de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixabán fue de un 10 % en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.
En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue del 24,3 % en el estudio de apixabán frente a warfarina y de un 9,6 % en el estudio de apixabán frente a

ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixabán frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixabán fue de 0,76 %/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixabán fue 0,18 %/año.
En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue de 15,6 % en el estudio de apixabán frente a warfarina y del 13,3 % en el estudio de apixabán frente a placebo.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥ 1/100 y <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 y <1/100); raras (≥1/10.000 y <1/1.000); muy raras (<1/10.000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral†	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida

Trastornos hepatobiliares			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV)
† El término “Hermorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

El uso de apixabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán

según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia.

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.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de hemorragia:
Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman apixabán y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de apixabán en el caso de una hemorragia grave. Existe riesgo de hemorragia al ser administrado con aspirina.
Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia. Está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia:
Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

El uso concomitante de apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado.

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento con apixabán.

En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, de un 1,8 % al año a un 3,4 % al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7 % al año a un 4,6 % al año. En este estudio clínico, hubo un uso limitado (2,1 %) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.

Un estudio clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían SCA y/o se hubieran sometido a una ICP y un periodo de tratamiento planificado con un inhibidor de P2Y12, con o sin AAS, y anticoagulantes orales (ya sea apixabán o un antagonista de la vitamina K) durante 6 meses. El uso concomitante de AAS incrementó el riesgo de sangrado mayor según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) en pacientes tratados con apixabán del 16,4 % por año al 33,1 % por año.

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardiacas y no cardiacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH para apixabán (5,13 % al año) en comparación con el placebo (2,04 % al año).

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo:
Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixabán.

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas:
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de apixabán en pacientes con prótesis valvulares cardiacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de apixabán en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:
No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos:
Apixabán se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable.
Apixabán se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable.
Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.
Apixabán se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada.
Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con apixabán.

Interrupción temporal:
La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con apixabán debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:
Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de apixabán. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida.
Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixabán debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar:
Apixabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo:
Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos.

Pacientes con insuficiencia renal:
Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min).
Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixabán, de 2,5 mg administrados dos veces al día.
En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixabán no está recomendado.

Pacientes de edad avanzada:
Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias.
También, la administración conjunta de apixabán con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

Peso corporal:
Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática:
Apixabán está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante.
No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp):
No se recomienda el uso de apixabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixabán o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo, insuficiencia renal grave).

Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp:
La administración concomitante de apixabán con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50 % en la exposición a apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones:
- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixabán se debe usar con precaución;
- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixabán ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Cirugía de fractura de cadera:
No se ha estudiado apixabán en estudios clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixabán en estos pacientes.

Parámetros de laboratorio:
Las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad.

Información acerca de los excipientes:
Antaxol contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Antaxol no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche. No se puede excluir un riesgo en lactantes.
Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:
La administración concomitante de apixabán con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixabán y aumentó 1,6 veces la Cmax media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixabán y aumentó 1,3 veces la Cmax. Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la Cmax de apixabán, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la Cmax de apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp:
La administración concomitante de apixabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54 % y 42 % en el AUC medio y en la Cmax, respectivamente. El uso

concomitante de apixabán con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, apixabán se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se recomienda apixabán para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs:
Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixabán (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.
No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixabán con 325 mg de AAS una vez al día.

La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la Cmax de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixabán y naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixabán. Apixabán se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN, AINEs, AAS y/o inhibidores de P2Y12 dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado.

Hay experiencia limitada acerca de la administración conjunta con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano o sulfinpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no recomienda la administración conjunta de estos medicamentos con apixabán.

Otros tratamientos concomitantes:
No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixabán con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixabán con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixabán. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la Cmax de apixabán fueron el 15 % y 18 % más bajos que cuando se administró apixabán solo. La administración de 10 mg de apixabán con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de apixabán.

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos:
Los ensayos in vitro de apixabán no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 µM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 > 20 µM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6,

CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 µM. Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp.

En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixabán no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

Digoxina:
La administración concomitante de apixabán (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la Cmax de digoxina. Por lo tanto, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno:
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de naproxeno.

Atenolol:
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la famacocinética de atenolol.

Carbón activado:
La administración de carbón activado reduce la exposición a apixabán.

Sobredosificación:

Una sobredosis de apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa).
En los estudios clínicos controlados, tras administrar apixabán por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante.
En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50 % y 27 % respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa. También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.
La hemodiálisis disminuyó el AUC de apixabán en un 14 % en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixabán. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

ANTIAX

Antiácido



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, MAGALDRATE (ANTIÁCIDOS). Abril 2009.
2. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, SIMETICONA. Febrero 2009.
3. Ficha técnica producto, MAGALDRATE, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Septiembre 2009.
4. Ficha técnica producto, SIMETICONA, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Junio 2002.

Descripcion:

ANTIAX contiene magaldrato y simeticona, un antiácido y antiaerofágico

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Magaldrato 480 mg
Simeticona 100 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Magaldrato 480 mg
Simeticona 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 6, 24 y 60 comprimidos masticables
Solución oral: Envase de 180 ml

Propiedades Farmacológicas:

ANTIAX es una mezcla de de simeticona y magaldrato, la primera es una sustancia fisiológicamente inerte, no tiene actividad farmacológica y actúa modificando la tensión superficial de las burbujas de gas provocando su coalescencia y favoreciendo su eliminación. El segundo componente, una base capaz de tamponar el ácido existente en el estómago, sin reducir el volumen de ácido clorhídrico secretado; produce un aumento del pH gástrico proporcionando alivio de los síntomas de hiperacidez.

El efecto antiácido de magaldrato es capaz de neutralizar suficiente ácido gástrico para llevar el pH a niveles superiores a 4, lo que se ve acompañado de la disminución en la liberación de gastrina y pepsina. Por otra parte, el aumento del pH producto de la administración de antiácidos, puede causar la liberación de prostaglandinas las que tendrían efectos citoprotectores en la mucosa gastrointestinal.

MECANISMO DE ACCIÓN
Simeticona es una mezcla de dimetilpolisiloxano con actividad antiformación de espuma y antiformación de burbujas al interior del tracto gastrointestinal. En el estómago e intestinos actúa alterando la tensión superficial y la coalescencia de las burbujas de gas, promoviendo que se acelere el paso y/o eliminación del gas presente en el tracto digestivo, ya sea mediante eructos, gases, o aumentando la absorción de gas en el torrente sanguíneo.

Por la otra parte Magaldrato es capaz reducir la carga total de ácido y neutralizar el ácido gástrico dejando menos iones de hidrógeno disponibles que pudieran lastimar la mucosa gastrointestinal. Esta acción es posible por tratarse de un complejo de aluminato de magnesio hidratado de estructura química reticular que reacciona con el ácido gástrico tamponando el ácido clorhídrico del estómago rápidamente (efecto buffer) seguido de un efecto antiácido sostenido.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Los componentes de ANTIAX prácticamente no se absorben a nivel gastrointestinal. Sin embargo existe la posibilidad de que ocurra absorción del componente antiácido lo que se traduce en pequeñas elevaciones de los cationes plasmáticos (aluminio y magnesio); tras la administración oral de magaldrato, este reacciona con el ácido clorhídrico del estómago en varias fases. Inicialmente, el aluminato de magnesio hidratado se convierte rápidamente a ión magnesio e hidróxido de aluminio hidratado. El 15%-30% del ión magnesio es absorbido, siendo eliminado rápidamente por los riñones en pacientes con función renal normal. El ión magnesio no absorbido (70-85%) neutraliza rápidamente el ácido clorhídrico del estómago, produciendo cloruro de magnesio, que posteriormente se convierte en carbonato de magnesio en el intestino, eliminándose por las heces. El hidróxido de aluminio hidratado neutraliza el ácido clorhídrico del estómago de manera más lenta y sostenida, produciendo cloruro de aluminio. En el intestino se absorbe parte del cloruro de aluminio formado. El aluminio absorbido es excretado rápidamente por los riñones en pacientes con función renal normal. El cloruro de aluminio no absorbido se convierte en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio insoluble en el intestino, siendo eliminado por las heces. En caso de insuficiencia renal grave, especialmente en pacientes dializados, puede producirse acumulación de magnesio y aluminio en el organismo, con riesgo de toxicidad. Si la absorción ocurre en condiciones especiales como insuficiencia renal en sus etapas terminales, se puede originar alcalosis metabólica, teniendo que someter al paciente a diálisis. Las comidas prolongan los efectos neutralizantes de los antiácidos en alrededor de 2 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad;
En estudios de toxicidad aguda con magaldrato, los roedores tratados con dosis superiores a 10 g/kg de peso no mostraron signos de intoxicación.

El margen de seguridad de simeticona es muy elevado. Debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona, es fisiológicamente inerte y es considerada como no tóxica.

Indicaciones:

Tratamiento de la dispepsia, flatulencia y acidez estomacal.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual en adultos y niños mayores de 12 años:
Comprimidos Masticables : 1 a 2 comprimidos después de las principales comidas
Suspensión oral : 1 a 2 cucharaditas después de las principales comidas

Contraindicaciones:

ANTIAX está contraindicado en pacientes que posean hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Está contraindicado en pacientes que padezcan o en quienes se sospeche perforación u obstrucción intestinal.

No administrar a menores de 12 años, o en pacientes que presenten dolor abdominal, vómitos o fiebre.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de simeticona son los gastrointestinales, eventos que incluyen diarrea, nauseas, vómitos. Además se ha reportado cefalea, faringitis, rinitis y otalgia tras la administración de simeticona.

Los eventos adversos más frecuentemente descritos tras la administración de antiácidos que contienen aluminio o magnesio son constipación y diarrea. Además se han descrito obstrucción intestinal, hiperosmolaridad y prurito.

Producto del uso prolongado de antiácidos se han reportado otros efectos adversos: disminución del colesterol LDL, hipermagnesemia, deficiencia de cobre, deficiencia de vitaminas y osteomalacia.

Se han reportado casos en donde pacientes en diálisis sometidos a tratamiento con antiácidos, experimentaron demencia. Otros reportes describen encefalopatía progresiva, confusión, convulsiones y coma tras la administración de antiácidos a pacientes con insuficiencia renal grave.

Precauciones y Advertencias:

El uso de ANTIAX podría enmascarar los síntomas de enfermedades más graves como son las úlceras o hemorragias digestivas secundarias al abuso de anti-inflamatorios no esteroidales. Si los síntomas empeoran, o si a pesar del tratamiento persisten por más de 7 días, o recurren, se debe realizar un examen clínico para descartar una enfermedad subyacente, por ejemplo una úlcera péptica o un proceso maligno.

Podría causar diarrea y potencialmente también podría causar deshidratación. Debe usarse con precaución en pacientes con daño renal, especialmente en aquellos que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad.

El uso de antiácidos puede ocasionar alteraciones en la absorción de otros medicamentos, disminuyendo la efectividad de otras terapias medicamentosas que se administren conjuntamente con antiácidos.

Los antiácidos que contienen magnesio pueden originar, en tratamientos prolongados y en pacientes con insuficiencia renal, hipermagnesemia. De no existir insuficiencia renal, el riñón elimina rápidamente los iones de magnesio absorbidos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: los antiácidos que contienen aluminio se han utilizado en dosis habituales en mujeres embarazadas con función renal normal; la probabilidad de riesgo de efectos adversos en el feto es baja. Se ha sugerido que el aluminio se puede llegar a absorber con el uso de antiácidos; lo que puede dar lugar a la aparición de alteraciones funcionales en los órganos fetales potencialmente sensibles, incluyendo el sistema nervioso central y riñones. Sin embargo, no hay datos clínicos para apoyar estos u otros efectos teratogénicos o toxicidad embrionaria por el uso de distintos antiácidos durante el embarazo. Por otra parte la biodisponibilidad del aluminio a partir de los antiácidos es baja, lo que limita la potencial exposición del feto al aluminio. Sin embargo, conviene tener en cuenta la posibilidad de la aparición de problemas ligados a una disminución de la absorción de hierro, fluoruros y fosfatos en tratamientos prolongados y/o a altas dosis. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el feto antes de administrar este tipo de medicamento durante el embarazo.

Lactancia: La información es insuficiente para determinar el riesgo infantil cuando se administra durante la lactancia. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el feto antes de administrar este tipo de medicamento durante el embarazo.

El aluminio que es absorbido debido a la ingesta materna de antiácidos en dosis normales es bajo, en pacientes con función renal normal. Por lo tanto, las concentraciones en la leche materna probablemente sean bajas. La acumulación de aluminio en el recién nacido o lactante puede, sin embargo, ser causa de toxicidad, ya que las cantidades de aluminio transferidas a través de la leche materna pueden ser aditivas a otras fuentes de aluminio tales como líquidos administrados por vía parenteral o a través de la nutrición. Los bebés prematuros y los nacidos con insuficiencia renal pueden tener mayor riesgo de acumulación de aluminio.

Interacciones:

Los antiácidos modifican la absorción o la excreción de muchos medicamentos, por lo que se deberá separar la toma de cualquier antiácido de otros medicamentos en un mínimo de 1 a 2 horas, de manera que las posibles interacciones puedan reducirse o evitarse.

El uso concomitante de distintos antiácidos puede producir una disminución en la absorción de los medicamentos que se co-administran junto a ellos, pudiendo llegar a perderse su efectividad terapéutica; dentro de estos medicamentos tenemos penicilamina, cloroquina, clorpromazina, cimetidina, ciclosporinas, rosuvastatina, bifosfonatos, antivirales y retrovirales (como amprenavir, atazanavir, delavirdine, etc.), ketoconazol, itraconazol, atenolol, captopril, propranolol, digitálicos, micofenolato, tacrolimus, dasatinib, erlotinib y las sales de hierro, algunos antibióticos como las tetraciclinas, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas.

Por el contrario, la disminución de la acidez en el estómago podría aumentar la absorción de algunos medicamentos, incluso llegando a producir intoxicaciones transitorias, dentro de estos medicamentos encontramos dicumarol, glipizida, gliburida.

El uso de antiácidos puede implicar un aumento en el pH de la orina; lo cual puede incrementar o disminuir la eliminación de algunos medicamentos que se excretan por vía renal, dentro de los medicamentos que se ven afectados están el ácido acetilsalicílico, alopurinol, efedrina, litio, pseudoefedrina, quinidina.

El uso conjunto con sales que posean aluminio incrementa el riesgo de intoxicación con aluminio, cuadro caracterizado por cambios de la personalidad, convulsiones y coma.

Sobredosificación:

La intoxicación aguda por magaldrato es muy improbable, ya que el aluminio y el magnesio se absorben en escasa medida.

En tratamientos muy prolongados y a dosis altas, en pacientes con deterioro de la función renal, puede haber signos de intoxicación crónica por aluminio y/o magnesio. La hiperaluminemia puede manifestarse como osteomalacia, osteoporosis, agravamiento de demencia o encefalopatía. La hipermagnesemia puede manifestarse inicialmente como hiporreflexia y debilidad muscular y en casos graves, puede aparecer hipotensión, bradicardia y paro respiratorio. El tratamiento consiste en la suspensión de la medicación, medidas de soporte y, dependiendo de la situación clínica del paciente y niveles plasmáticos de aluminio y magnesio, en la administración de desferroxiamina (quelante del aluminio) y/o gluconato de calcio para contrarrestar la hipermagnesemia.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

ARIANA

Anticonceptivo oral



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto NOMEGESTROL ACETATO/ESTRADIOL HEMIHIDRATO 2,5 mg/1,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea] < https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html / > [consulta: 11/12/2018].

Descripcion:

Ariana contiene Nomegestrol Acetato y Estradiol, es un anticonceptivo oral combinado

Composición:

Cada comprimido activo recubierto de color blanco contiene:
Nomegestrol Acetato 2,5 mg
Estradiol 1,5 mg
Excipientes: c.s.

Cada comprimido placebo recubierto de color rojo contiene:
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.

Mecanismo de acción:
El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrógena moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, andrógena, glucocorticoide o mineralocorticoide.
El estrógeno que contiene Ariana es 17 -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17 -estradiol humano endógeno.
El efecto anticonceptivo de Ariana se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Indicaciones:

Anticoncepción oral.
La decisión de prescribir Ariana debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolia venosa (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Ariana con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

Posología y Administración:

Posología:
Un comprimido se debe tomar a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos (números 1 a 24), seguidos de cuatro comprimidos rojos de placebo (números 25 a 28). Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en las afecciones siguientes. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen 17 -estradiol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Ariana. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Ariana, se debe interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

• Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV)
• Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA)
• Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
• Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
• Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
• Hemorragia vaginal no diagnosticada.
• Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas:
En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se han notificado posiblemente relacionadas con Ariana en los ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia (Reacción adversa en término de MedDRA1): muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
				Disminución del apetito

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la líbido, depresión / estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la líbido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto/xeroftalmia
Trastornos vasculares			Sofocos	Tromboembolía venosa
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertricosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Además de las reacciones adversas antes citadas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad en usuarias de Ariana (frecuencia no conocida).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.

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 nacional de notificación.

Precauciones y Advertencias:

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Ariana no está indicado durante el embarazo.
Si se produce un embarazo mientras se toma Ariana, se debe interrumpir su administración.

Lactancia:
Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Interacciones:

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Sobredosificación:

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Ariana y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciar problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase y mantener en su envase original.
Precauciones especiales de eliminación:
Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Ariana) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

ATROPINA

Midriático



Descripcion:

ATROPINA contiene atropina sulfato, un bloqueador de acetilcolina. En el ojo produce dilatación pupilar (efecto midriático).

Composición:

Cada ml de Atropina 1% solución oftálmica estéril contiene:
Atropina sulfato 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml de solución oftálmica estéril.

Propiedades Farmacológicas:

Atropina es un midriático y cicloplejico. Tras la aplicación tópica en los ojos, Atropina bloquea la acción de la acetilcolina, lo que se traduce en la relajación de las fibras circulares del iris y en el bloqueo de la acomodación del lente, lo cual sucede gracias a la estimulación colinérgica del músculo ciliar. Los efectos anticolinérgicos de Atropina en el ojo producen dilatación de la pupila (midriasis) y cicloplegia. El efecto midriático, pero no el cicloplejico, de Atropina podría mejorar mediante la administración concomitante de un agente simpaticomimético (por ejemplo, la Epinefrina). También presenta propiedades como agente gastrointestinal, premedicación anestésica, antiespasmódico urinario, y antídoto contra el gas nervioso.

MECANISMO DE ACCIÓN

La Atropina es un antagonista competitivo de la acetilcolina y otros agonistas muscarínicos, que compite por un sitio de unión común en los receptores muscarínicos. Todos los receptores muscarínicos son bloqueados por Atropina.

FARMACOCINÉTICA

Tras la administración ocular, la absorción transconjuntival de Atropina sulfato es muy rápida. Una solución al 1% de Atropina presenta una biodisponibilidad sistémica muy variable desde 19% a un 95%.

Atropina tiene un inicio de acción lento, sin embargo los efectos oculares son más prolongados que la mayoría de los fármacos anticolinérgicos. El máximo efecto midriático de Atropina se produce en unos 30-40 minutos después de la aplicación tópica en los ojos y dura generalmente 7-12 días, mientras que el máximo efecto cicloplejico se produce después de varias horas permaneciendo por más de 14 días. El área bajo la curva varió de 0,36 a 1,25 nanogramos / ml por hora.

Atropina posee una unión a proteínas plasmáticas variable entre un 4.9% a un 23.1%, posee un volumen de distribución de 3.3 a3.9 litros por kilogramo y un tiempo de vida media de 4 horas en adultos y 6.5 horas en

niños.

Indicaciones:

Los preparados oftálmicos de Atropina se usan para producir midriasis y cicloplegia en el examen de la retina y el disco óptico, junto con la medición de los errores de refracción.

Atropina también se utiliza en el manejo de los procesos inflamatorios agudos del iris (iridociclitis) y del tracto uveal (uveítis). Atropina también se utiliza, por su efecto ciclopléjico, para el tratamiento de la supresión de la ambliopía al reducir la agudeza visual del ojo no afectado, mientras que el ojo afectado fuerza su fijación. También se ha usado para tratar pacientes con un exceso funcional de acomodación y convergencia.

Posología y Administración:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

1 o 2 gotas en el ojo (s) tres veces al día.

Vía de Administración: Oftálmica

Modo de aplicación: Recuéstese o ponga hacia atrás su cabeza, con el dedo índice baje su parpado inferior creando un bolsillo. Con su otra mano sostenga el gotario lo más cercano a su ojo, aplíquese la cantidad de gotas indicada, entre el párpado inferior y su globo ocular. Para evitar una excesiva absorción sistémica, debe aplicarse presión con un dedo sobre el saco lagrimal durante 1-2 minutos después de la administración de la solución oftálmica.

Contraindicaciones:

El uso de Atropina oftálmica esta contraindicado en pacientes que sospechen o padezcan glaucoma de ángulo cerrado, así como se debe considerar la posibilidad de glaucoma sin diagnosticar en los pacientes geriátricos. Con el fin de evitar la inducción de glaucoma de ángulo cerrado en pacientes susceptibles, se debe realizar una estimación de la profundidad del ángulo de la cámara anterior antes de instaurar la terapia con Atropina.

Atropina esta contraindicada en pacientes que sufran estenosis pilórica o hipertrofia prostática (excepto en dosis usadas para premedicación anestésica).

La solución oftálmica de Atropina se encuentra contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o de cualquier ingrediente en la formulación, así como en pacientes con hipersensibilidad a cualquier anticolinérgico.

Carcinogenesis:

No hay estudios que evalúen el potencial efecto mutagénico o carcinogénico de Atropina sulfato tras la administración de la solución oftálmica.

Reacciones Adversas:

La administración de Atropina puede causar un aumento de la presión intraocular. Los tratamientos por tiempos prolongados con solución oftálmica de Atropina pueden causar irritación local, hiperemia, edema, conjuntivitis folicular o dermatitis.

La aplicación oftálmica de Atropina puede causar efectos adversos sistémicos. La toxicidad sistémica de Atropina puede manifestarse con enrojecimiento y sequedad de la piel, visión borrosa, pulso rápido e irregular, fiebre, distensión abdominal en los lactantes, aberración mental, y la pérdida de la coordinación neuro-muscular. Reacciones sistémicas graves al uso Atropina se caracteriza por hipotensión con depresión respiratoria progresiva. Atropina oftálmica se ha asociado con arritmias cardiacas en unos pocos pacientes.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes que reciben Atropina oftálmica deben ser advertidos de no conducir o realizar actividades peligrosas, mientras persiste la midriasis. Además, los pacientes pueden experimentar un aumento de la sensibilidad a la luz y deben ser advertidos de proteger sus ojos cuando se expone a iluminación brillante. Los padres de los niños en tratamiento con Atropina solución oftálmica, deben ser instruidos para asegurarse de que los preparados de Atropina oftálmicos no sean ingeridos por los menores de edad y recomendarles el lavado de manos después de la administración. Se debe evitar la contaminación de la solución oftálmica, evitando que la punta del gotario toque la superficie del ojo.

Este medicamento no se debe utilizar en recién nacidos y niños de hasta 3 meses de edad, debido a la posible asociación entre cicloplegía y desarrollo de ambliopía y el riesgo de toxicidad sistémica en recién nacidos.

Se debe utilizar con extrema precaución yevitar el uso excesivo de Atropina en los lactantes, niños pequeñosy pacientes en general con parálisis espástica, daño cerebral, o síndrome de Down debido a una mayor susceptibilidad de estos pacientes a experimentar los efectos sistémicos de la droga.No se debe administrar más de la dosis indicada por el especialista.

Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes debilitados con alteraciones pulmonares, hipertiroidismo, enfermedad coronaria, falla cardiaca, isquemia aguda al miocardio, taquicardia, taquiarritmia e hipertensión.

No se han observado diferencias en eficacia y seguridad de Atropina sulfato oftálmico entre ancianos y jóvenes.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. No se sabe si la droga puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Atropina solución oftálmica debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia: No se sabe si Atropina se distribuye en la leche humana tras la aplicación de la solución oftálmica. Debido a que muchos medicamentos se distribuyen en la leche humana, se debe tener precaución cuando el medicamento se administra a una mujer en período de lactancia.

Interacciones:

Los efectos de Atropina u otros antimuscarinicos pueden ser potenciados por el uso concomitante de otros medicamentos con propiedades antimuscarinicas como la belladona, cisaprida Amantadina, algunos antihistaminicos, antipsicóticos fenotiazínicos e antidepresivos tricíclicos.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) pueden reforzar los efectos antimuscarínicos de Atropina, cuando esta es absorbida sistemicamente.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis tópica de solución oftálmica de Atropina, debe tenerse especial precaución con la posible absorción sistémica de Atropina y la consiguiente aparición de efectos adversos sistémicos, por ende se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas, incluyendo la hospitalización del

paciente con una monitorización continua a través del ECG.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

BEOF

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

Ficha técnica publicada por la agencia italiana de medicamento (AIFA) Revisión:29/12/22

Descripcion:

BEOF contiene betaxolol, un antiglaucomatoso, bloqueador cardioselectivo de los receptores beta-1-adrenérgico.

Composición:

Cada mL de BEOF solución oftálmica estéril contiene:
Betaxolol (como clorhidrato) 5 mg.
Excipientes

Presentaciones:

Frasco gotario de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
El bloqueador beta-1-adrenérgico cardioselectivo betaxolol no tiene una actividad significativa de estabilización de la membrana (anestésico local) y carece de acción simpaticomimética intrínseca.
Betaxolol no tiene un efecto significativo sobre la función pulmonar medida como FEV1, FVC (Capacidad Vital Forzada) FEV1/FVC y no se han presentado casos de bloqueo betaadrenérgico a nivel cardiovascular.
Administrado tópicamente en el ojo, el betaxolol tiene la propiedad de reducir tanto la presión intraocular (PIO) normal como la elevada, acompañada o no de glaucoma. Los estudios clínicos (tres años de tratamiento) han demostrado que esta actividad se mantiene en el tiempo, con una disminución media de los valores de presión intraocular de alrededor del 25% respecto al valor basal.
Los antagonistas adrenérgicos (bloqueadores) probablemente afecten la producción de humor acuoso y la facilidad de salida asociada con un cambio en la presión intraocular. La actividad del betaxolol es evidente después de unos 30 minutos desde la administración tópica y alcanza el pico de reducción máxima de la presión intraocular en 1 o 2 horas.
Betaxolol reduce la PIO al actuar sobre la producción de humor acuoso, como lo demuestran la tonografía y la fluorofotometría.
Las soluciones de betaxolol fueron generalmente bien tolerados también por pacientes glaucomatosos que usaban lentes de contacto y por pacientes afáquicos. BEOF no produce miosis ni espasmos acomodativos.

Propiedades farmacocinéticas:
Los estudios farmacocinéticos realizados con clorhidrato de betaxolol radiomarcado, confirmados por datos clínicos, demuestran que el clorhidrato de betaxolol tiene una penetración rápida a través del tejido corneal y alcanza altas concentraciones en los tejidos oculares, pero no atraviesa la barrera hemato-ocular en cantidades

apreciables. Por esta última razón, a pesar de ser un bloqueador selectivo beta-1, tiene efectos sistémicos menores sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la función pulmonar.
La actividad del betaxolol generalmente ocurre dentro de los 30 minutos posteriores a la administración, alcanzando su pico máximo 2 horas después de la administración. Una sola dosis reduce la presión intraocular durante un período de 12 horas.
Después de la administración ocular local, el betaxolol se absorbe sistémicamente con una concentración plasmática máxima media de 1,1 ± 0,8 ng/ml. Puede ocurrir absorción sistémica y síntomas de los mismos efectos indeseables que con la administración oral.

Indicaciones:

BEOF esta indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma crónico de ángulo abierto. Se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos para el glaucoma.

Posología y Administración:

Población pediátrica:
No se ha realizado estudios clínicos para establecer la seguridad y eficacia de BEOF en niños.

Uso en adultos, incluida población de edad avanzada.
Una gota dos veces al día, según prescripción médica.
Cuando se cambia de terapia a un paciente ya tratado con un fármaco antiglaucomatoso, es necesario continuar el tratamiento con el fármaco anterior durante el primer día, añadiendo una gota de BEOF en cada ojo afectado dos veces al día. Al día siguiente cambiaremos a terapia solo con BEOF.
Si se realiza una oclusión nasolagrimal o si se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar como resultado una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.
Para evitar la contaminación de la punta del frasco gotario y la solución, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del frasco gotario. Indique a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.

Insuficiencia hepática y renal:
La seguridad y eficacia de BEOF en pacientes con insuficiencia renal y hepática no han sido establecidas.

Contraindicaciones:

BEOF no debe utilizarse en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad al principio activo (betaxolol), o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial grave o antecedentes de asma bronquial grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave; bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo enfermedad auriculoventricular de grado II o III no controlada por marcapasos.
- Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico.

Reacciones Adversas:

Cuadro resumen de reacciones adversas:
Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, el betaxolol se absorbe sistémicamente. Esto puede causar efectos secundarios similares a los observados con los agentes betabloqueantes sistémicos.
La incidencia de eventos adversos sistémicos después de la administración oftálmica tópica es menor que después de la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos.

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla se han notificado con betaxolol y se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raro (≥1/10 000 a <1/1000) y muy raro (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por sistema y órgano	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastorno cardiaco	Poco frecuente	Bradicardia, taquicardia
Trastorno de sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Raro	Síncope
Trastorno del sistema ocular	Muy frecuente	Molestia ocular
	Frecuente	Visión borrosa, aumento del lagrimeo, sensación de cuerpo extraño en los ojos
	Poco frecuente	Queratitis punteada, queratitis, conjuntivitis, blefaritis, disminución de la agudeza visual, compromiso de la visión, fotofobia, dolor ocular, ojo seco, astenopia, blefarospasmo, sensibilidad ocular anormal, prurito ocular, secreción ocular, croste del margine palpebrale, inflamación ocular, irritación ocular, patologia de la conjuntiva, edema conguntival, hiperemia ocular.
	Raro	Catarata
Trastorno respiratorio, torácico y mediastínico	Poco frecuente	Asma, disnea, rinitis
	Raro	Tos, rinorrea
Trastorno gastrointestinal	Poco frecuente	Náusea
	Raro	Disguesia
Trastorno de la piel y tejido subcutáneao	Raro	Dermatitis, erosión cutánea
Trastorno vascular	Raro	Hipotensión
Trastorno psiquiátrico	Raro	Ansias
Trastorno del sistema resproductivo y de la mama	Raro	Líbido disminuido

La siguiente tabla informa reacciones adversas adicionales de la experiencia posterior a la comercialización. La frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Clasificación por sistema y órgano	**Reacción adversa**
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
Trastorno psiquiátricos	Insomnio, depresión
Trastorno del sistema nervioso	Mareo
Trasctorno ocular	Eritema del párpado
Trastorno cardiaco	Arritmia
Trastorno de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia
Enfermedades sistémicas y condiciones relacionadas con lugar de administración	Astenia

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con BEOF:

Trastorno del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada, prurito, reacción anafiláctica
Trastorno metabólico y de nutrición	Hipoglicemia
Trastorno psiquiátrico	Insomnio, depresión, pesadillas, pérdida de memoria
Trastorno del sistema nervioso	Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento de los signos y síntomas de miastenia grave, mareos, parestesia y dolor de cabeza
Trastorno ocular	Signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, quemazón, escozor, picor, lagrimeo, enrojecimiento), blefaritis, queratitis, visión borrosa y desprendimiento de coroides después de una cirugía de filtración, disminución de la sensibilidad corneal, ojo seco, erosión corneal, ptosis, diplopía
Trastorno cardiaco	Bradicardia, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, parada cardiaca, insuficiencia cardiaca
Trastorno vascular	Hipotensión, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos
Trastorno respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo (especialmente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea, tos
Trastorno gastrointestinal	Disgeusia, náuseas, dispepsia, diarrea, sequedad de boca, dolor abdominal, vómitos
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupción
Trastorno del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Mialgia
Trastorno del sistema reproductor y de la mama	Disfunción sexual, disminución de la líbido
Enfermedades sistémicas y condiciones relacionadas en el sitio de administración	Astenia/fatiga

Se han informado casos raros de disminución de la sensibilidad corneal, anisocoria y neurosis depresiva después de la instilación de betaxolol.

Población pediátrica:
No se han realizado estudios clínicos con BEOF para establecer la seguridad y eficacia en niños.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante, ya que permite el seguimiento continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Precauciones y Advertencias:

General:
Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, el maleato de betaxolol se absorbe sistémicamente. Debido a la presencia del componente beta-adrenérgico, betaxolol, pueden ocurrir las mismas reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares, así como otras observadas con la administración sistémica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas luego de la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica.

Enfermedades cardiovasculares:
En pacientes con enfermedad cardiovascular (p. ej., enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe evaluar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar el

tratamiento con otros principios activos. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de empeoramiento de estas patologías y reacciones adversas.
Los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes con grado de bloqueo cardíaco primario, debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción.

Enfermedades vasculares:
Pacientes con trastornos/enfermedades circulatorias periféricas graves (como formas graves de Raynauld o síndrome de Raynauld) deben tratarse con precaución.

Enfermedades respiratorias:
Se han notificado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.
Los pacientes con asma bronquial de leve a moderada, antecedentes de asma bronquial de leve a moderada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada deben ser tratado con precaución.

Hipoglicemia/Diabetes:
En pacientes con hipoglucemia espontánea o diabetes mellitus, los betabloqueantes deben administrarse con precaución, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:
Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Enfermedades oculares:
Los bloqueadores beta oftálmicos pueden causar sequedad en los ojos. Los pacientes con enfermedad de la córnea deben ser tratados con precaución.

Reacción anafiláctica:
Mientras toman bloqueadores beta, los pacientes con antecedentes de atopia o reacción anafiláctica grave a varios alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se usan para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo:
Se ha notificado desprendimiento coroideo con la administración de terapia reductora del humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Otros agentes betabloqueantes:
El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra betaxolol a pacientes que ya reciben un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser monitoreada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos.

Anestesia en caso de cirugía:
Las preparaciones de bloqueadores beta oftálmicos pueden bloquear los efectos sistémicos de los agonistas beta, por ejemplo, de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente recibe betaxolol.

Debilidad muscular:
Se ha informado que los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular relacionada con ciertos síntomas de la miastenia grave (p. ej., diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Cloruro de benzalconio:
BEOF contiene cloruro de benzalconio.
El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Evite el contacto con lentes de contacto blandas. Informar a los pacientes que se quiten las lentes de contacto antes de aplicar BEOF y que esperen al menos 15 minutos después de la instilación antes de reinsertarlos.
Ha habido informes de irritación ocular, ojo seco, película corneal y alteración de la superficie después de la administración oftálmica de cloruro de benzalconio. Debe usarse con precaución en pacientes con ojo seco y compromiso de la córnea. Los pacientes deben ser monitoreados en caso de uso prolongado.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS
Al igual que con cualquier solución oftálmica, la visión borrosa transitoria, así como otras alteraciones visuales,

pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si se produce visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
No hay datos sobre los efectos del betaxolol en la fertilidad masculina o femenina.

Embarazo:
No hay datos suficientes sobre el uso de betaxolol en mujeres embarazadas. Betaxolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.
Los estudios epidemiológicos nos han revelado efectos mal formativos, pero muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueantes (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, problemas respiratorios e hipoglucemia) en recién nacidos cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra BEOF hasta el parto, se debe vigilar estrechamente al recién nacido durante los primeros días de vida.

Lactancia:
Los betabloqueantes se excretan en la leche materna y tienen el potencial de causar efectos secundarios graves en los bebés amamantados. Sin embargo, a dosis terapéuticas de administración de solución oftálmica de betaxolol, es poco probable que haya cantidades suficientes en la leche materna para causar síntomas clínicos de bloqueo beta en el lactante.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con betaxolol.
Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que den lugar a hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administren betabloqueantes en solución oftálmica de forma concomitante con bloqueadores de los canales de calcio orales, bloqueadores betaadrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina.
Los betabloqueantes pueden reducir la respuesta a la adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.
Se recomienda especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia.
Ocasionalmente se ha notificado midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueantes. oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Sobredosificación:

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis de betabloqueantes pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.
En caso de sobredosis de BEOF, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original.
Proteger de la luz.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento si consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

BEQUIUM

Antitusivo / Antihistamínico / Descongestionante



Descripcion:

BEQUIUM contiene codeína, clorfenamina y pseudoefedrina. Un antitusígeno, antihistamínico y descongestionante.

Composición:

Cada 5 mL (una cucharadita) de jarabe contiene:
Clorfenamina Maleato 2 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 30 mg
Codeína fosfato 10 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

Envase con 120 mL de solución

Propiedades Farmacológicas:

BEQUIUM es una asociación de un alcaloide opiáceo antitusivo derivado del fenantreno, un fármaco antialérgico H1 y un descongestionante agonista alfa adrenérgico.

La combinación de estos fármacos tiene el propósito de aportar un preparado de acción eficaz y segura, tanto para adultos como niños, para el manejo de los síntomas de la tos no productiva y la congestión de las vías respiratorias, independiente de su origen.

Los agonistas opiáceos, como codeína, son capaces de interactuar de manera saturable en el SNC y otros tejidos. Sus efectos pueden ser el resultado del mimetismo con las acciones de las encefalinas, beta-endorfinas y otros ligandos exógenos que parecen estar involucrados en las alteraciones en la tasa de liberación de distintos neurotransmisores. Codeína es un buen antitusivo, usado preferentemente debido a la baja tasa de efectos adversos (menos sedación, menos depresión respiratoria, menos efectos gastrointestinales, urinarios y pupilares) en comparación con otras drogas derivadas del fenantreno, como morfina.

Por otra parte pseudoefedrina actúa directamente sobre los receptores -adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio produciendo vasoconstricción en las membranas de la mucosa nasal, logrando la reducción de la hiperemia, edema y congestión nasal, junto con un aumento en la permeabilidad de las vías respiratorias nasales; dando como resultado un incremento del drenaje de las secreciones de los senos.

Por último, clorfenamina es un antagonista del receptor H1 de histamina con eficacia y seguridad similar a otros antihistamínicos convencionales en el tratamiento de la rinitis alérgica; bloquea la acción de la histamina, una sustancia endógena y fisiológicamente activa, sobre el sistema cardiovascular, músculo liso extravascular (por ejemplo, el árbol bronquial) y las glándulas exocrinas (por ejemplo, la estimulación de la saliva, secreciones

gástricas, secreciones lagrimales y las secreciones bronquiales).

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de codeína es causar la supresión del reflejo de la tos por un efecto directo en el centro de la tos en la médula del cerebro, junto con esto codeína parece ejercer un efecto de deshidratación sobre la mucosa del tracto respiratorio aumentando la viscosidad de las secreciones bronquiales.

Pseudoefedrina actúa como descongestionante estimulando los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, produciendo la constricción de las arteriolas de la mucosa nasal, y reduciendo el flujo sanguíneo en la zona.

Por último, clorfenamina es un antihistamínico que bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. El efecto se puede apreciar sobre el músculo liso, incluidas las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. Clorfenamina impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar resultando en la reducción de la formación de edemas y congestión nasal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
• Codeína: Es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral del medicamento.

• Pseudoefedrina: La biodisponibilidad que alcanza pseudoefedrina después de la administración oral no ha sido cuantificada. La absorción no se ve afectada significativamente por la concomitancia con alimentos.

• Clorfenamina: Posee una buena absorción después de la administración oral del medicamento, la mayor absorción ocurre media hora después de la administración, la cual empieza a disminuir gradualmente por las próximas 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

Distribución
• Codeína: Se distribuye extensamente, es detectable en el tejido fetal, placenta, hígado, bazo y riñones, no posee unión a proteínas plasmáticas y no se acumula en ningún tipo de tejido.

• Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución entre 2.4 y 2.6 litros por kilogramo.

• Clorfenamina: se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3.2 litros por kilogramo en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1.2 a 4.6 litros por kilogramo.

Metabolismo:
• Codeína: Posee entre un 24% a un 89% de metabolización hepática siendo la glucuronidación la principal vía metabólica del medicamento. La desmetilación representa un 10% del total de metabolización, esta vía da lugar a morfina, uno de los metabolitos activos que posee la droga, esta reacción es catalizada a través de la enzima CYP2D6. Otros metabolitos activos producto del metabolismo de codeína son: o-demetilcodeína, norcodeina, normorfina, hidrocodona. Codeína posee un tiempo de vida media de 2.5 a 3.5 horas.

• Pseudoefedrina: Posee entre un 10% y un 30% de metabolización hepática. Pseudoefedrina es resistente al metabolismo de degradación realizado por las monoamino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

• Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede llegar a ser saturable. Posee un tiempo de vida media de 20 horas.

Excreción:
• Codeína: La excreción de codeína y sus metabolitos es principalmente renal, un 90% de la droga se excreta por esta vía dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento, siendo sólo entre un 3% a un 16% lo que se recupera como droga inalterada. Del total de lo excretado por vía renal, el metabolito glucoronizado representa el 70% de lo excretado, norcodeína ya sea como metabolito libre o conjugado, representa el 10%, la excreción como morfina, libre o conjugada, representa otro 10%, la excreción como normorfína, libre o conjugada, representa un 4% y la excreción como hidrocodona, libre o conjugada representa

un 1%. Aproximadamente el 10% de la dosis se excreta por las heces.

• Pseudoefedrina: Entre un 70% a un 90% de la droga se excreta como fármaco inalterado por la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, en particular con un pH superior a 5.5. El clearance de pseudoefedrina es de 9.2 a 10.3 mL/min/kg.

• Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y solo un 3% a 18% se puede recuperar como fármaco inalterado en la orina, dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance de 234 a 470 mL/hr/kg.

Indicaciones:

En adultos y niños mayores de 12 años está indicado en el tratamiento sintomático de la tos no productiva, de origen alérgico, irritativo, asociada a bronquitis y/o resfríos que involucren congestión nasal.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica
Se calcula en base a la codeína

Dosis usual adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas de 5 ml 3 veces al día
Uso prolongado: No tomar este medicamento por más de siete días, si los síntomas no mejoran o empeoran

Contraindicaciones:

La codeína no debe ser utilizada en niños menores de 12 años.

En niños entre 12 y 18 años, no debe ser utilizada para el manejo del dolor tras ser sometido el paciente a una intervención de amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia y en pacientes para los que se haya comprobado que son del fenotipo metabolizadores ultrarrápidos de la CYP2D6.

Está contraindicada la administración de codeína a recién nacidos, a bebes prematuros o durante el trabajo de parto prematuro.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria grave, hipertensión severa o en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Tos del asmático.

Reacciones Adversas:

Debido a que la pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posibilidad de efectos adversos asociados a otros fármacos simpaticomiméticos, como miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular . Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y / o vómitos.

Codeína presenta un mínimo de efectos adversos a las dosis habitualmente recomendadas, sin embargo producto de la administración de codeína se han reportado como reacciones adversas frecuentes la aparición de náuseas y vómitos. Somnolencia, sedación y retención urinaria también pueden aparecer tras la administración de codeína.

Además se han reportado casos de apnea, convulsiones, hipotensión, hipocalcemia, pancreatitis, hepatotoxicidad, miastenia gravis, disminución de las habilidades sicomotoras y edema pulmonar tras la administración de codeína. Se han descrito casos de reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros analgésicos narcóticos. La administración de grandes dosis de codeína se ha asociado a la aparición de prurito y erupción cutánea en los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes tras la administración de antagonistas H1 son anorexia, náuseas, vómitos dolor epigástrico, diarrea o estreñimiento, somnolencia y sedación. Además tras la administración de clorfenamina se han reportado casos aislados de disrritmias cardiacas, hipotensión, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, discinesia, alucinaciones, agitaciones, intranquilidad y ataxia.

Precauciones y Advertencias:

No se recomienda el uso de codeína en adolescentes entre 12 y 18 años cuya función respiratoria pudiera estar alterada, incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismo o procedimientos de cirugías importantes. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad por codeína y su metabolito morfina.

Codeína debe ser administrado con precaución, preferentemente con una dosis inicial reducida, a pacientes con problemas abdominales agudos, enfermedad de Addison, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fiebre, lesiones en la cabeza o con incremento de la presión intracraneal, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, hipotiroidismo, depresión respiratoria preexistente, hipoxia, hipercapnia, hipertrofia prostática o estenosis uretral, operación reciente al tracto gastrointestinal o urinario, reducción del volumen circulante, convulsiones o colitis ulcerativa.

Codeína debe administrarse con cuidado a pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos, ya que la metabolización rápida de codeína a morfina puede causar una sobredosis caracterizada por mucho sueño, confusión y respiración acelerada.

Es muy difícil que codeína produzca dependencia física por su baja dosis. Sin embargo no se puede descartar el desarrollo de una potencial dependencia producto de la administración de codeína. Debe administrarse con precaución a pacientes adultos mayores o pacientes debilitados.

Pseudoefedrina debe administrarse con cuidado en pacientes con arritmias, diabetes mellitus, glaucoma, hipertiroidismo, enfermedad cardiaca isquémica, hipertrofia prostática y falla renal. Se debe tener especial precaución con los pacientes geriátricos ya que son más sensibles a los efectos de pseudoefedrina en el sistema nervioso central.

La administración de clorfenamina debe hacerse con cautela a pacientes con asma, obstrucción del cuello vesical, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción píloro-duodenal, ulcera péptica estenosante o sintomatología de una hipertrofia prostática. La administración de clorfenamina puede originar efectos sedativos, algunos pacientes puede que sean más o menos sensibles a estos efectos.

Se ha informado de casos de niños que han desarrollado efectos adversos graves o fatales después de tomar codeína para el alivio del dolor posterior a una amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Se ha documentado en la literatura médica tres muertes y un caso de riesgo vital, por depresión respiratoria, todos en niños de dos a cinco años de edad que presentaban una enfermedad hereditaria que afecta la capacidad de metabolizar codeína en morfina, produciendo cantidades de esta última que son riesgosas para la vida o incluso fatales. Todos los niños habían recibido dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis habituales.

La codeína es metabolizada por el hígado y convertida en morfina por el sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Algunas personas que se han denominado" metabolizadores ultrarrápidos", presentan variaciones

genéticas que hacen a esta enzima más activa, provocando una conversión más rápida de codeína en morfina. Es por ello que estos individuos están propensos a tener concentraciones plasmáticas más altas de morfina, las que pueden producir dificultad respiratoria que podría ser fatal. De esta forma, el uso de codeína después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía, puede aumentar el riesgo de problemas respiratorios, e incluso de muerte, en niños que son "metabolizadores ultrarrápidos". El número estimado de "metabolizadores ultrarrápidos" es generalmente de 1 a 7 por 100 personas, pero en algunos grupos étnicos puede ser tan alto como 28 por cada 100 personas.

Los profesionales de la salud deben estar conscientes de los riesgos del uso de codeína en niños, particularmente en aquellos que han sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño. Si se decide prescribir codeína, ella debe darse a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

Debe aconsejarse a los padres y cuidadores que observen somnolencia inusual, confusión, o respiración ruidosa o con dificultad en el niño, que deben dejar de administrar el medicamento y buscar atención médica inmediatamente, ya que esos son signos de sobredosis.

Las personas que son metabolizadores ultrarrápidos de codeína convierten rápidamente la codeína a morfina, resultando en niveles de morfina superiores a los esperados, aun cuando codeína se prescriba a las dosis autorizadas, por lo que en ellos aumenta el riesgo de depresión respiratoria y/o muerte.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Debido a que los distintos componentes de este medicamento pueden llegar a ocasionar efectos adversos sobre el feto, se debe evitar la administración de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo del lactante cuando se utiliza este medicamento durante la lactancia. El uso de este medicamento durante la lactancia solo se justifica si los beneficios potenciales de la terapia justifican los riesgos que corre el lactante.

Interacciones:

La administración concomitante de codeína con otros depresores del SNC (benzodiacepinas, barbitúricos, analgésicos narcóticos, relajantes musculares, etc.) puede producir efectos aditivos en la depresión del sistema nervioso central y la depresión respiratoria. Hipotensión, sedación profunda o coma puede deberse al uso concomitante de estos medicamentos con codeína.

También se ha descrito la interacción de codeína con otros analgésicos narcóticos produciendo la aparición de síntomas de abstinencia, los que incluyen calambres abdominales, náuseas, vómitos, lagrimeo, rinorrea, ansiedad, agitación, elevación de la temperatura o piloerección.

La administración concomitante de pseudoefedrina con los inhibidores de la monoamino oxidasa puede producir una severa hipertensión, junto con hiperpirexia y dolor de cabeza, posiblemente debido a un aumento de la biodisponibilidad de norepinefrina, efecto similar que puede producirse si se administran pseudoefedrina con furazolidona o nialamida.

Linezolid puede inhibir el metabolismo de pseudoefedrina, cuando se administran concomitantemente, incrementando la presión arterial. Al administrarlo con metildopa podría ocurrir una pérdida del control de la presión. El uso concomitante de pseudoefedrina con midodrina puede producir un aumento en el efecto hipertensor de midodrina.

La administración de clorfenamina junto a alcaloides de la belladonna podría producir una actividad anticolinérgica excesiva en el paciente, caracterizado por sequedad bucal, constipación, disminución de la orina, sedación excesiva y visión borrosa. La concomitancia de clorfenamina con fenitoína incrementa el riesgo de producir una intoxicación por fenitoína. La administración de procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

Sobredosificación:

Dosis tóxicas de codeína puede producir euforia, excitación, convulsiones, delirio, hipotensión, miosis, bradicardia, taquicardia, narcosis, enrojecimiento facial, tinnitus, lasitud, debilidad muscular y colapso circulatorio o parálisis respiratoria.

Los síntomas de toxicidad por sobredosificaciones de clorfenamina incluyen pupilas dilatadas, alteraciones de los movimientos oculares, enrojecimiento facial, sequedad bucal, retención urinaria, fiebre, excitación, alucinaciones, desorientación, agitación, comportamiento extraño, confusión, temblores, inquietud, irritabilidad, hiperactividad, delirio, temblores, cansancio, alteración del movimiento de la lengua, la marcha inestable, temblor de extremidades, trastornos del habla, ataxia, incoordinación, atetosis, convulsiones tónico-clónicas y depresión postictal.

Tratamiento general de la sobredosis:
El tratamiento de sobredosis, independiente de que componente lo provoca, consiste en un tratamiento sintomático, tomando todas las medidas de apoyo necesarias, incluyendo la respiración artificial, si fuese necesario.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

BLAXITEC

Antihistamínico



Descripcion:

Blaxitec contiene bilastina, un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1, periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.

Composición:

Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
La Bilastina es un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1, periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.
Tras la administración de una dosis única de Bilastina inhibió durante 24 horas las reacciones cutáneas de habón y eritema inducidas por histamina.

Eficacia clínica y seguridad:
En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos y adolescentes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne), la Bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 14 - 28 días fue eficaz para aliviar los síntomas, tales como estornudos, rinorrea, picor nasal, congestión nasal, picor ocular, lagrimeo y enrojecimiento ocular. La Bilastina controló los síntomas de forma eficaz durante 24 horas.
En dos ensayos clínicos realizados en pacientes con urticaria crónica idiopática, la Bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 28 días fue eficaz para aliviar la intensidad del prurito y el número y tamaño de los habones, así como el malestar de los pacientes derivado de la urticaria. Los pacientes obtuvieron una mejoría en la calidad del sueño y en la calidad de vida.
En los ensayos clínicos realizados con Bilastina no se observó ninguna prolongación del intervalo QTc ni ningún otro efecto cardiovascular clínicamente relevantes, incluso a dosis hasta 200 mg diarios (10 veces la dosis terapéutica) durante 7 días en 9 sujetos o incluso cuando se administraron de forma concomitante inhibidores P-gp, tales como ketoconazol (24 sujetos) y eritromicina (24 sujetos). Además, se ha llevado a cabo un estudio “thorough QT” en 30 voluntarios.
En los ensayos clínicos controlados realizados con la dosis recomendada, 20 mg una vez al día, el perfil de seguridad de Bilastina sobre el SNC fue similar al placebo y la incidencia de somnolencia no fue estadísticamente diferente a placebo. La Bilastina a dosis hasta 40 mg q.d. no afectó el rendimiento psicomotor en los ensayos clínicos y no afectó a la capacidad de conducción en un estudio estándar de conducción.
La eficacia y seguridad de la Bilastina en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) incluidos en los estudios de fase II y III no mostraron diferencias con respecto a pacientes más jóvenes. Un estudio post autorización con 146 pacientes de edad avanzada no mostró diferencias en el perfil de seguridad con respecto a la población adulta.

Población pediátrica:
En el desarrollo clínico se incluyeron adolescentes (de 12 a 17 años). Durante los ensayos clínicos 128 adolescentes recibieron Bilastina (81 en ensayos doble ciego de rinoconjuntivitis alérgica). Otros 116 adolescentes fueron asignados al azar a comparadores activos o placebo. No se observaron diferencias en eficacia ni en seguridad entre adultos y adolescentes.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
La Bilastina se absorbe rápidamente tras la administración oral con un tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,3 horas. No se ha observado acumulación. La biodisponibilidad oral media de Bilastina es del 61%.

Distribución:
Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la Bilastina es un substrato de la P-gp y del OATP. La Bilastina no parece ser un substrato del transportador BCRP ni de los transportadores renales OCT2, OAT1 y OAT3. En base a los estudios in vitro, no cabe esperar que Bilastina inhiba los siguientes transportadores a nivel de la circulación sistémica: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, y NTCP, ya que sólo se detectó una ligera inhibición para P-gp, OATP2B1 y OCT1, estimándose una CI50 ≥ 300 µM, muy superior a la concentración plasmática máxima Cmax por ello, estas interacciones carecen de relevancia clínica. Sin embargo, en base a estos resultados no se puede descartar que la Bilastina sea inhibidor de transportadores presentes en la mucosa intestinal, como por ejemplo P-gp.
A las dosis terapéuticas la unión de Bilastina a las proteínas plasmáticas es de 84 - 90%.

Metabolismo o Biotransformación:
En estudios in vitro, la Bilastina no indujo ni inhibió la actividad de las isoenzimas del CYP450.

Eliminación:
En un estudio de balance de masas realizado en voluntarios adultos sanos, tras la administración de una dosis única de 20 mg de 14C-bilastina, casi el 95% de la dosis administrada fue recuperada en orina (28,3%) y heces (66,5%) como Bilastina inalterada, confirmando que la Bilastina no es significativamente metabolizada en humanos. La vida media de eliminación calculada en voluntarios sanos fue de 14,5 h.

Linealidad/No linealidad:
Bilastina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (5 a 220 mg), con una baja variabilidad interindividual.

Insuficiencia renal:
En un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal la AUC0- media (DE) aumentó de 737,4 (±260,8) ngxhr/mL en sujetos sin insuficiencia (IFG: > 80 mL/min/1,73 m2) a: 967,4 (±140,2) ngxhr/mL en sujetos con insuficiencia leve (IFG: 50- 80 mL/min/1,73 m2), 1384,2 (±263,23) ngxhr/mL en sujetos con insuficiencia moderada (IFG: 30 - < 50 mL/min/1,73 m2), y1708,5 (±699,0) ngxhr/mL en sujetos con insuficiencia severa (IFG: < 30 mL/min/1,73 m2). La semivida de eliminación (media ± DE) de la Bilastina fue de 9,3 h (±2,8) en sujetos sin insuficiencia, 15,1 h (±7,7) en sujetos con insuficiencia leve, 10,5 h (±2,3) en sujetos con insuficiencia moderada y 18,4 h (±11.4) en sujetos con insuficiencia severa. La excreción urinaria de Bilastina fue completa tras 48 - 72 h en todos los sujetos. No cabe esperar que estos cambios farmacocinéticos tengan una influencia clínicamente relevante sobre la seguridad de la Bilastina, ya que los niveles plasmáticos de la Bilastina en pacientes con insuficiencia renal continúan estando dentro del rango de seguridad de la Bilastina.

Insuficiencia hepática:
No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. La Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la principal responsable de la eliminación cabe esperar que la excreción biliar sólo esté implicada de forma marginal en la eliminación de la Bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de la Bilastina.

Pacientes de edad avanzada:
En sujetos mayores de 65 años sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de la Bilastina en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) comparados con la población adulta de edad comprendida entre 18 y 35 años.

Población pediátrica:
No se dispone de datos farmacocinéticos en adolescentes (de 12 a 17 años) aunque se considera apropiada la extrapolación a partir de los datos disponibles en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.
En los estudios de toxicidad para la reproducción únicamente se observaron efectos de Bilastina sobre el feto (pérdidas pre- y post-implantación en ratas y osificación incompleta de huesos craneales, esternón y miembros en conejos) a dosis tóxicas para la madre.
Los niveles de exposición determinados por las NOAEL son superiores (> 30 veces) a los niveles de exposición alcanzados en humanos a la dosis terapéutica recomendada.
En un estudio sobre lactancia, se detectó Bilastina en la leche de ratas en periodo de lactancia, tras la administración de una dosis única oral (20 mg/kg). Las concentraciones de Bilastina en la leche fueron de alrededor de la mitad de las del plasma materno. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.
En un estudio de fertilidad en ratas, la administración oral de Bilastina a dosis hasta 1000 mg/kg/día no indujo ningún efecto sobre los órganos reproductivos de los machos ni de las hembras. Los índices de apareamiento, fertilidad y gravidez no se vieron afectados.
Tal y como se observó en un estudio de distribución en ratas con determinación de las concentraciones de fármaco por autorradiografia, la Bilastina no se acumula a nivel del SNC.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Blaxitec 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años).

Posología y Administración:

Posología
Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años): 20 mg de Bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne, por sus siglas RAE y RAP) y de la urticaria.
El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o jugo de frutas.

Duración del tratamiento:
Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:
Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de Bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática:
No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que Bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la

dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Población pediátrica:
El uso de Bilastina en niños de entre 0 y 2 años para las indicaciones de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria no es relevante. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la Bilastina en niños menores de 12 años de edad.

Duración del tratamiento:
Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los períodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Forma de administración
Vía oral.
El comprimido puede tragarse con agua. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos y adolescentes:
La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes adultos y adolescentes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con Bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%).
Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes adultos y adolescentes tratados con diferentes dosis de Bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de Bilastina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con Bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes:
La tabla en el PDF Adjunto muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con Bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con Bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697).

Las frecuencias se han clasificado dé la siguiente forma:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥/1.000 a <1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla qeu se encuentra en el PDF adjunto.

Mayores detalles sobre reacciones adversas, ver en el PDF adjunto.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han observado palpitaciones, taquicardia, reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) y vómitos durante el período de poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas relevantes en pacientes adultos y adolescentes:
Se observaron somnolencia, cefalea, mareo y fatiga tanto en pacientes tratados con 20 mg de Bilastina o con placebo. La frecuencia notificada fue 3,06% vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,38% para cefalea; 0,83% vs. 0,59% para mareo; y 0,83% vs. 1,32% para fatiga.
La información recogida durante la poscomercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico.

Población pediátrica:
Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo e intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la puscomercialización ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

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 sugiere a los profesionales de la salud reportar sospechas de reacciones adversas, de acuerdo con las regulaciones locales.

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:
La eficacia y seguridad de la Bilastina en niños menores de 12 años no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que Bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

Pacientes con insuficiencia renal moderada o severa:
En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de Bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de la Bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos a la Bilastina. Por ello, la administración concomitante de Bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de la Bilastina sobre la capacidad para conducir demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a Bilastina.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Bilastina en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Blaxitec 20 mg comprimidos durante el embarazo.

Lactancia:
La excreción de Bilastina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche. Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Blaxitec 20 mg comprimidos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.
Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de la Bilastina en un 30%.

Interacción con jugo de pomelo: La administración concomitante de Bilastina 20 mg y jugo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de la Bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros jugos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual Bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de la Bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de Bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg tres veces al día aumentó el AUC de la Bilastina en 2 veces y la Cmax en 2 - 3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que la Bilastina es sustrato de la P– gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de la Bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de la Bilastina.

Interacción con diltiazem: la administración concomitante de Bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de Bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de la Bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de Bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de Bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam.

Interacciones en Población pediátrica
Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de Bilastina con otros medicamentos, alimentos o jugos de frutas en niños. actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba Bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax, debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de Bilastina.

Sobredosificación:

La información relacionada con sobredosis aguda de la Bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y durante la poscomercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de Bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la poscomercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos.
La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de la Bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "thorough QT/QTc" realizado con 30 voluntarios adultos sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc.
En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para Bilastina.

BLAXITEC ODT

Antihistamínico



Descripcion:

Blaxitec ODT contiene bilastina, un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1 periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.

Composición:

Cada comprimido bucodispersable contiene:
10 mg de bilastina
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos bucodispersables

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Bilastina es un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1 periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.
Tras la administración de una dosis única bilastina inhibió durante 24 horas las reacciones cutáneas de habón y eritema inducidas por histamina.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción:
Bilastina se absorbe rápidamente tras la administración oral con un tiempo de aproximadamente 1,3 horas hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se ha observado acumulación. La biodisponibilidad oral media de bilastina es del 61%.

Distribución:
Estudios in vitro e in vivo han demostrado que bilastina es un substrato de la P-gp y del OATP. A las dosis terapéuticas la unión de bilastina a las proteínas plasmáticas es de 84-90%.

Biotransformación:
En estudios in vitro bilastina no indujo ni inhibió la actividad de los isoenzimas del CYP450.

Eliminación:
En un estudio de balance de masas realizado en voluntarios adultos sanos, tras la administración de una dosis única de 20 mg de 14C-bilastina, casi el 95% de la dosis administrada fue recuperada en orina (28,3%) y heces (66,5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina no es significativamente metabolizada en humanos. La vida media de eliminación calculada en voluntarios sanos fue de 14,5 h.

Linealidad:
Bilastina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (5 a 220 mg), con una baja

variabilidad interindividual.

Insuficiencia renal:
Los efectos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal han sido estudiado en adultos.
En un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal la AUC0-¡ media (DE) aumentó de 737,4 (±260,8) ngxhr/ml en sujetos sin insuficiencia (IFG: > 80 ml/min/1,73 m2) a 967,4 (±140,2) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia leve (IFG: 50-80 ml/min/1,73 m2), 1384,2 (±263,23) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia moderada (IFG: 30 - <50 ml/min/1,73 m2), y 1708,5 (±699,0) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia grave (IFG: < 30 ml/min/1,73 m2). La semivida de eliminación media (±DE) de bilastina fue de 9,3 h (±2,8) en sujetos sin insuficiencia, 15,1 h (±7,7) en sujetos con insuficiencia leve, 10,5 h (±2,3) en sujetos con insuficiencia moderada y 18,4 h (±11,4) en sujetos con insuficiencia grave. La excreción urinaria de bilastina fue esencialmente completa tras 48 -72 h en todos los sujetos. No cabe esperar que estos cambios farmacocinéticos tengan una influencia clínicamente relevante sobre la seguridad de bilastina, ya que los niveles plasmáticos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal continúan estando dentro del rango de seguridad de bilastina.

Insuficiencia hepática:
No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la vía principal responsable de la eliminación, cabe esperar que la excreción biliar sólo esté implicada de forma marginal en la eliminación de bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de bilastina.

Población pediátrica:
Los datos farmacocinéticos en niños han sido obtenidos de un estudio farmacocinético de fase II que incluía 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica, a los cuales se les administró una toma diaria de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables. El análisis farmacocinético de los datos de concentraciones plasmáticas mostró que la dosis pediátrica de bilastina 10 mg una vez al día da como resultado una exposición sistémica equivalente a la observada tras administrar una dosis de 20 mg en adultos y adolescentes, siendo el valor de AUC promedio de 1.014 ng*hr/ml para niños de 2 a 11 años. Estos resultados estuvieron muy por debajo del umbral de seguridad basado en los datos de dosis de 80 mg una vez al día en adultos de acuerdo con el perfil de seguridad del medicamento. Estos resultados confirmaron la elección de bilastina vía oral una vez al día como la dosis terapéutica recomendada para población pediátrica en el rango de edad de 2 a 11 años con un peso corporal mínimo de 20 kg.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos con bilastina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.
En los estudios de toxicidad para la reproducción únicamente se observaron efectos de bilastina sobre el feto (pérdidas pre- y post-implantación en ratas y osificación incompleta de los huesos craneales, el esternón y los miembros en conejos) a dosis tóxicas para la madre.
Los niveles de exposición determinados por las NOAEL son superiores (> 30 veces) a los niveles de exposición alcanzados en humanos a la dosis terapéutica recomendada.
En un estudio sobre lactancia se detectó bilastina en la leche de ratas en periodo de lactancia tras la administración oral de una dosis única (20 mg/kg). Las concentraciones de bilastina en la leche fueron alrededor de la mitad de las del plasma materno. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.
En un estudio de fertilidad en ratas, la administración oral de bilastina a dosis hasta 1000 mg/kg/día no indujo ningún efecto sobre los órganos reproductivos de los machos ni de las hembras. Los índices de apareamiento, fertilidad y gravidez no se vieron afectados.
Tal y como se observó en un estudio de distribución en ratas, con determinación de las concentraciones de fármaco por autorradiografía, bilastina no se acumula a nivel del SNC.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Blaxitec ODT 10 mg comprimidos bucodispersables está indicado en niños de 2 a 11 años de edad.

Posología y Administración:

Forma de administración:

Vía oral
El comprimido bucodispersable se debe colocar en la boca donde se disuelve rápidamente en la saliva, por lo que se puede tragar fácilmente. Alternativamente, el comprimido bucodispersable se puede dispersar en agua antes de la administración. No se debe utilizar zumo de pomelo o cualquier otro zumo de fruta para la dispersión.

Posología:
Población pediátrica:
- Niños de 2 a 11 años de edad:
10 mg de bilastina (1 comprimido bucodispersable) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.
El comprimido bucodispersable debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

- Niños menores de 2 años de edad:
Los datos actualmente disponibles se incluyen en el PDF adjunto (folleto de información al profesional), sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

- En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:
Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Las Reacciones Adversas se pueden ver en el PDF adjunto.

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 Nacional de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano.

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:
La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido bucodispersable; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad para conducir, demostró que el tratamiento con 20 mg de bilastina no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bilastina.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas o éstos son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Blaxitec ODT durante el embarazo.

Lactancia:
La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche. Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Blaxitec ODT tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bilastina para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables en un 20%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica:
No se han realizado estudios de interacciones en niños con los comprimidos bucodispersables de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Sobredosificación:

No hay datos de sobredosis en niños.

La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo en adultos y la vigilancia post-comercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios adultos sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos.

La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en “un estudio cruzado de thorough QT/QTc” realizado con 30 voluntarios adultos sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc.
En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.
No se conoce ningún antídoto específico para bilastina.

Almacenaje:

No almacenar a más de 30°C

BLOX

Antihipertensivo



Descripcion:

BLOX contiene candesartan, un antihipertensivo, bloqueador selectivo del receptor AT1

Composición:

Cada comprimido de BLOX contiene:
Candesartan cilexetil 8 mg
Excipientes c.s

Candesartan cilexetil 16 mg
Excipientes c.s

Candesartan cilexetil 32 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

Blox 8 mg: Envase con 30 comprimidos
Blox 16 mg: Envase con 30 comprimidos
Blox 32 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Candesartan es una prodroga adecuada para ser administrada por vía oral. Es rápidamente convertido a droga activa, por la hidrólisis del éster de Candesartan, durante la absorción desde el tracto gastrointestinal.

Candesartan no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por la cual se convierte angiotensina I a angiotensina II y degrada a bradiquinina. No afecta a la ECA y no hay potenciación de bradiquinina o sustancia P. Es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II sean asociados a tos. Candesartan no se une o no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos como importantes en la regulación cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión, Candesartan es dosis-dependiente, y provoca reducción duradera de la presión sanguínea arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, mientras que la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la potencia cardíaca no son afectadas. No hay signos de primeras dosis que causen hipotensión seria o exagerada o de efecto rebote después de cesar el tratamiento.

Candesartan es efectivo en todos los grados de hipertensión. Después de administrar una sóla dosis, el comienzo del efecto antihipertensivo ocurre generalmente dentro de las 2 a 4 horas después de la administración. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea es generalmente

obtenida dentro de 4 semanas, y es sostenido durante todo el tratamiento. Este provee de efectiva reducción de la presión sanguínea durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Para aumentar la eficacia, Candesartan puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otras drogas antihipertensivas, así como diuréticos tiazídicos y antagonistas de calcio.

En algunos estudios comparativos se ha encontrado que candesartan en dosis diaria única de 16 mg, podría tener una potencia levemente superior a Losartan en dosis única de 50 mg, en cuadros de la hipertensión leve a moderada.

Candesartan es similarmente efectivo en todos los pacientes sin tener en cuenta la edad y el sexo.

Los efectos hemodinámicas renales con Candesartan fueron favorables. Este incrementa el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración fue reducida. Candesartan no provoca efectos adversos sobre la glucosa sanguínea o el perfil lipídico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Si bien el mecanismo de acción aún se desconoce, Candesartán pertenece a la clase de antagonistas específicos no-peptídicos del receptor de angiotensina II del sub-tipo AT1 con unión estrecha y lenta disociación desde el receptor. No presenta actividad agonista por el receptor.

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción.
Luego de la administración oral, Candesartan Cilexetilo es convertido a la droga activa Candesartan. La biodisponibilidad absoluta promedio de Candesartan es aproximadamente ~~15%~~ 40% después de la administración oral de Candesartan. El peak de la concentración sérica promedio (Cmáx) es alcanzada a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral.

Las concentraciones séricas de Candesartan aumenta linealmente con el incremento de la dosis en el rango terapéutico. En relación al sexo, no se ha observado diferencias en la farmacocinética de Candesartan. El área bajo la curva de Candesartan no es significativamente afectada por las comidas.

Distribución
Candesartan posee una unión a proteínas plasmáticas de más del 99%, principalmente a la albumina. El volumen de distribución de Candesartan es 0,1~~3~~ L/Kg.

Metabolismo y eliminación
Candesartan es principalmente eliminado sin cambios a través de la vía urinaria y bilis, y solamente una menos extensión es eliminada por metabolismo hepático. La vida media terminal de Candesartan es aproximadamente 9 horas. No hay acumulación luego de dosis múltiples.

El clearance plasmático total de Candesartan es alrededor de 0,37 mL/min/Kg, con un clearance renal de alrededor de 0,19 mL/min/Kg. Luego de una dosis oral de Candesartan Cilexetilo-C^{14}, cerca de 30% y 70% de la radioactividad es recuperada en la orina y heces, respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales
En el paciente mayor de edad (sobre 65 años) tanto la Cmáx y el área bajo la curva (AUC) de Candesartan se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jovenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartan en pacientes jovenes y ancianos, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en el paciente mayor de edad.

En pacientes con suave a moderado daño de la función hepática no se ha observado cambios en la farmacocinética de Candesartan.

Datos de seguridad preclínica
Una variedad de estudios de seguridad preclínica en varias especies, suponen efectos farmacológicos exagerados, debido a la modificación de la homeostasis del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La incidencia y severidad de los efectos inducidos fueron relacionados con la dosis y el tiempo y han mostrado ser

reversibles en animales adultos. Fetotoxicidad ha sido observada al término del embarazo.

Indicaciones:

Esta indicado para:
Tratamiento de la hipertensión.
Tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección menor o igual a 40%), en complemento de inhibidores de la ECA o en caso de intolerancia a esta clase de medicamentos.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

Insuficiencia cardíaca:
La dosis inicial es 4 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 32 mg una vez al día, que se consigue aumentando al doble la dosis cada dos semanas, según la tolerancia del paciente hacia el medicamento.

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Candesartan puede coadminstrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tales como inhibidores de la ECA, bloquedores beta, diuréticos y digitálicos o combinaciones de estos medicamentos.

Hipertensión:
La dosis de mantención recomendada de Candesartan es de 8 mg ó 16 mg una vez al día.

El efecto antihipertensivo máximo es obtenido dentro de las 4 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los pacientes que comienzan con 8 mg y requieren de una reducción mayor de la presión sanguínea, una dosis de 16 o 32 mg es recomendada.

Una dosis inicial de 16 mg y 32 mg es también bien tolerada.

En pacientes con reducción poco óptima de la presión sanguínea, se recomienda administrar concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:
En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal de carácter muy grave o terminal (Clcreatinina < 15 ml/min.

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:
En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta. Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Terapia concomitante:
Candesartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Uso en niños:
La seguridad y eficacia de Candesartan en los niños no ha sido establecida.

Uso en el anciano:
No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el paciente anciano.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a candesartan o a cualquier otro componente de la fórmula.
No administrar en embarazo
No administrar durante la lactancia

Carcinogenesis:

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

Reacciones Adversas:

Candesartan fue bien tolerado en estudios clínicos, donde se muestra un perfil de los eventos adversos comparados con los del placebo. Generalmente los efectos adversos fueron suaves y transitorios.

La incidencia global de los efectos adversos muestran que no existe relación con la dosis, edad o sexo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar con Candesartan Cilexetilo (2,4%) y el placebo (2,6%).

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia (≥ = al 1%) fueron dolor de cabeza, ruborización e hipotensión en pacientes inducidos a anestesia general y /o con insuficiencia cardiaca congestiva, también se han reportado infecciones del tracto respiratorio alto, faringitis, rinitis, dolor de espalda, fatiga, altralgia y mareos. La relación causal de estos efectos adversos no ha sido establecida.

Otros efectos adversos asociados a la administración de candesartán, con una incidencia menor al 1% son: taquicardia, palpitaciones, hiperhidrosis, prurito urticaria, hiperglicemia, hiperuricemia, dispepsia, gastroenteritis, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, disnea, parestesia, vértigo, ansiedad, depresión y mialgia.

Otros eventos adversos raros reportados tras la administración de candesartán son hiperkalemia, nausea, vómito, dolor abdominal, colestasis, ictericia, rabdomiolisis, nefritis, hematuria, nefrotoxicidad, angioedema.

Resultados de laboratorio:
En general, no se ha observado que Candesartán produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Incrementos en S-ALAT (S-GPT) fueron reportados como eventos adversos ligeramente más frecuentes con Candesartan que con placebo.

Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando Candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Precauciones y Advertencias:

Precaución al administrar a pacientes geriátricos de 75 años o mayores con insuficiencia cardiaca, debido a que en ellos se aumenta la posibilidad de tener una respuesta más sensible a la terapia. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y / o hipotensión puede ocurrir un aumento de la creatinina sérica al iniciar la terapia o durante el tratamiento. Pacientes con estenosis de la arteria renal, unilateral o bilateral, pueden experimentar un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN), eventos que ya han sido reportados.

Pacientes con insuficiencia hepática, moderada; poseen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad de candesartan. Pacientes que se van a someter a una cirugía mayor o van a ser anestesiados, poseen un mayor riesgo de desarrollar hipotensión. Pacientes con depleción de sal y / o de volumen presentan mayor riesgo de hipotensión

La administración a pacientes con insuficiencia renal, oliguria, azotemia progresiva y / o debe realizarse con precaución, ya que la terapia con candesartan podría precipitar insuficiencia renal aguda o empeoramiento de esta.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartan, se puede producir hiperkalemia, especialmente cuando, de forma concomitante, se administra con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona.

Depleción del volumen intravascular
La adición de 8 mg o más de Candesartan a pacientes pretratados con 12,5 mg de hidroclorotiazida fue bien tolerado, la administración concomitante de 25 mg o más de hidroclorotiazida con 16 mg de Candesartan por 8 semanas también fue bien tolerado. Sin embargo, en pacientes con severa depleción del volumen intravascular (así como los que reciben altas dosis de diuréticos) puede ocurrir hipotensión sintomática, como se describe para otros agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, esta condición podría ser corregida antes de administrar Candesartan, o se puede considerar la dosis inicial más baja de 4 mg.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Cuando se usa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, candesartán se debe suspender lo más pronto posible.

Lactancia: No se conoce si Candesartan es excretado en la leche humana. Sin embargo, Candesartan es excretado en la leche de ratas. Por los potenciales efectos secundarios sobre el infante, la lactancia debería ser discontinuada si el uso de Candesartan es considerado esencial.

Interacciones:

El uso concomitante de un AINE con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) pueden disminuir el efecto antihipertensivo del ARA II. También puede haber un mayor riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con depleción de volumen. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos agentes se utilizan de forma concomitante.

En teoría, la yohimbina puede contrarrestar directamente el efecto hipotensor de los antagonistas de la angiotensina II, resultando un inadecuado control de la presión arterial en pacientes hipertensos.

La hierba Ma Huang (efedra) puede disminuir la eficacia de diversos medicamentos antihipertensivos, incluyendo los antagonista del receptor de angiotensina II.

Existen pruebas en las que los antagonistas del receptor de angiotensina II, puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas de litio, lo que a veces puede resultar en una toxicidad por litio.

Sobredosificación:

Síntomas: Aunque no hay experiencia de sobredosis con Candesartan , basado en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis son probablemente la hipotensión.

Tratamiento: Si ocurre hipotensión sintomática, el tratamiento puede ser instituir el monitoreo de los signos vitales. El paciente puede ser recostado con las piernas levantadas. Si esto no es suficiente, se puede incrementar el volumen plasmático por infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Las drogas

simpaticomiméticas pueden ser administradas si las medidas mencionadas anteriormente no son suficientes.

Candesartan probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

BLOX AM

Antihipertensivo



Descripcion:

Blox AM contiene Candesartan y Amlodipino, 2 antihipertensivos con mecanismos de acción diferentes.

Composición:

Cada cápsula de BLOX AM 8/5 contiene:
Candesartán cilexetil 8 mg
Amlodipino besilato 5 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula de BLOX AM 16/5 contiene:
Candesartán cilexetil 16 mg
Amlodipino besilato 5 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula de BLOX AM 16/10 contiene:
Candesartán cilexetil 16 mg
Amlodipino besilato 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Cada envase de BLOX AM contiene 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales de calcio; Código ATC: C09DB07.

BLOX AM combina dos fármacos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: candesartán cilexetil, un antagonista de los receptores de angiotensina II, y amlodipino, un antagonista de los canales de calcio dihidropiridínico, amlodipino.
La combinación de estas sustancias tiene un efecto antihipertensivo aditivo, con una mayor reducción de la presión arterial que cualquiera de los fármacos solo.

Candesartán cilexetil:
La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca y de otros trastornos cardiovasculares. También participa en la patogénesis de la hipertrofia y del daño de órgano blanco. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, la regulación de la homeostasis del sodio y del agua, y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor tipo 1 (AT1).
El candesartán cilexetil es una prodroga adecuada para uso oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción gastrointestinal. El candesartán es un ARAII, selectivo

para los receptores AT1, con fuerte unión a y lenta disociación del receptor. No posee actividad agonista.
El candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No existe efecto sobre la ECA ni potenciación de la bradiquinina o la sustancia P. En los ensayos clínicos controlados que compararon candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en los pacientes que recibían candesartán cilexetil. El candesartán no se une a otros receptores o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular ni los bloquea. El antagonismo de los receptores de angiotensina II (AT1) produce aumentos relacionados con la dosis en los niveles plasmáticos de renina, en los niveles de angiotensina I y angiotensina II, y una disminución en la concentración plasmática de la aldosterona.

Hipertensión:
En la hipertensión, el candesartán produce una reducción prolongada y dosis-dependiente de la presión arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin aumento reflejo de la frecuencia cardiaca. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis ni efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.
Después de la administración de una sola dosis de candesartán cilexetil, el efecto antihipertensivo generalmente comienza dentro de las 2 horas. Con el tratamiento continuo, gran parte de la reducción de la presión arterial con cualquiera de las dosis por lo general se logra dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. De acuerdo con un metaanálisis, el efecto adicional promedio de un aumento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes puede esperarse un efecto superior al promedio. La administración de candesartán cilexetil una vez al día proporciona reducción efectiva y constante de la presión arterial durante 24 horas, con escasa diferencia entre los efectos pico y valle durante el intervalo entre las dosis.
Se compararon el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios doble ciego aleatorizados en 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con 32 mg de candesartán cilexetil una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con 100 mg de losartán potásico una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial, 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Cuando candesartán cilexetil se usa junto con hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva. También se observa un aumento del efecto antihipertensivo cuando candesartán cilexetil se combina con amlodipino o felodipina.
Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (usualmente una población con niveles bajos de renina) que en pacientes de otras razas. Esto también ocurre con candesartán. En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en los de otras razas (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

El candesartán aumenta el flujo sanguíneo renal y no modifica o aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que la resistencia vascular renal y la fracción de filtración disminuyen. En un estudio clínico de 3 meses en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetil redujo la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/creatinina, media 30%, IC del 95% 15-42%). Actualmente no existen datos sobre el efecto del candesartán sobre la progresión a nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetil 8-16 mg (dosis media, 12 mg), una vez al día, sobre la morbimortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado con 4.937 pacientes ancianos (70-89 años de edad; el 21% tenía 80 años de edad o más) con hipertensión leve a moderada seguidos durante una media de 3,7 años (Estudio de función cognitiva y pronóstico en ancianos). Los pacientes recibieron candesartán cilexetil o placebo con otro tratamiento antihipertensivo agregado según necesidad. La presión arterial disminuyó de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo de candesartán y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo de control. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal, eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal e infarto de miocardio no fatal). Hubo 26,7 eventos por 1000 años-paciente en el grupo de candesartán versus 30,0 eventos por 1000 años-paciente en el grupo de control (riesgo relativo 0,89; IC del 95% 0,75 a 1,06; p=0,19).

Dos amplios estudios controlados aleatorizados (ONTARGET (Ensayo de criterio de valoración global de en curso de telmisartán solo y en combinación con ramipril) y VA NEPHRON-D (Estudio de nefropatía en diabetes del Veterans Affairs) examinaron el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II. El ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de

enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño de órganos blanco. El VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
En estos estudios no se demostró efecto beneficioso significativo en los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deberán usarse simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética. El ALTITUDE (Prueba clínica de aliskirén en la diabetes tipo 2 usando parámetros de enfermedad cardiovascular y renal) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de agregar aliskirén a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio fue finalizado prematuramente debido a un aumento del riesgo de resultados adversos. Tanto las muertes por causas cardiovasculares como los accidentes cerebrovasculares fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo placebo, y se informaron eventos adversos y eventos adversos serios de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el grupo placebo.

Amlodipino:
El amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de canales lentos o antagonista de iones de calcio) e inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo liso cardíaco y vascular.
El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular. El mecanismo preciso por el cual el amlodipino alivia la angina no se ha determinado por completo, pero el amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:
1) El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y, por ende, reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Debido a que la frecuencia cardíaca se mantiene estable, este alivio de la carga cardíaca reduce el consumo de energía del miocardio y los requerimientos de oxígeno.
2) Es probable que el mecanismo de acción del amlodipino también involucre la dilatación de las principales arterias coronarias y arteriolas coronarias, tanto en áreas normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

Efectos farmacodinámicos:
En pacientes hipertensos, la administración una vez al día proporciona reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición supina como de pie durante las 24 horas. Debido a su lento comienzo de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.
En pacientes con angina, una sola administración diaria de amlodipino aumenta el tiempo de ejercicio total, el tiempo hasta el comienzo de la angina, y el tiempo hasta una depresión de 1 mm en el segmento ST, y reduce tanto la frecuencia de las crisis de angina como del consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.
El amlodipino no estuvo asociado con efectos metabólicos adversos ni cambios en los lípidos plasmáticos y su uso es adecuado en pacientes con asma, diabetes, y gota.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:
En estudios hemodinámicos y los ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA se demostró que el amlodipino no causaba deterioro clínico determinado por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.
En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA se demostró que el amlodipino no causaba aumento del riesgo de mortalidad o morbimortalidad combinada con insuficiencia cardiaca.
En un estudio de seguimiento a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos indicadores de enfermedad isquémica subyacente, que recibían dosis estables de inhibidores de la ECA, digital, y diuréticos, el amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, estuvo asociado con un aumento de los informes de edema pulmonar.

Ensayo de tratamiento para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT):
Se realizó un estudio de morbimortalidad doble ciego aleatorizado denominado Ensayos de tratamiento

antihipertensivo e hipolipemiante para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT) para comparar los tratamientos farmacológicos más nuevos: amlodipino 2,5-10 mg/d (antagonistas del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al uso de diuréticos tiazida, clortalidona 12,5-25 mg/d en la hipertensión leve a moderada. En total se aleatorizaron 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o más y se los siguió durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional para CC, que incluía: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previo (> 6 meses antes de la incorporación al estudio) o documentación de otra ECV ateroesclerótica (en general, 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL El criterio de valoración principal era una combinación de CC fatal o infarto de miocardio no fatal. No hubo diferencia significativa en el criterio de valoración principal entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona: RR 0,98; IC del 95% (0,90-1,07); p=0,65.
Entre los criterios de valoración secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino que en el grupo de clortalidona (10,2% % vs 7,7%<, RR 1,38; IC del 95% [1,25-1,52] p<0,001). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona. RR 0,96; IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Propiedades farmacocinéticas:

Candesartán cilexetil:
Absorción y distribución:
Tras la administración oral, el candesartán cilexetil se convierte en el principio activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta del candesartán es de aproximadamente el 40% después de una solución oral de candesartán cilexetil. La biodisponibilidad relativa de la formulación de cápsulas en comparación con la misma solución oral es de aproximadamente el 34% con muy poca variabilidad. Por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta estimada de la cápsula es del 14%. La media de la concentración sérica máxima (Cmáx) se alcanza 3-4 horas después de tomar la cápsula. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan de manera lineal con las dosis crecientes en el rango de dosis terapéuticas. No se observaron diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartán. Los alimentos no afectan significativamente el área bajo la curva (AUC) de concentración sérica versus tiempo del candesartán.
El candesartán se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución del candesartán es de 0,1 L/kg. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del candesartán.

Biotransformación y eliminación:
El candesartán se elimina principalmente sin cambios en la orina y la bilis y sólo en menor grado por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no indican efecto sobre la CYP2C9 y la CYP3A4. Sobre la base de los datos in vitro, no se esperaría interacción in vivo con fármacos cuyo metabolismo dependa de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. La vida media terminal del candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se observa acumulación después de la administración de dosis múltiples. La depuración plasmática total de candesartán es de alrededor de 0,37 ml/min/kg, con una depuración renal de alrededor de 0,19 mL/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetil marcado con 14C, aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartán y el 7% como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

Farmacocinética en poblaciones especiales:
En ancianos (mayores de 65 años), la Cmáx y el AUC del candesartán aumentan alrededor de un 50% y 80%, respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de eventos adversos son similares después de una dosis de candesartán administrada en pacientes jóvenes y ancianos. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la Cmáx y el AUC del candesartán aumentaron alrededor del 50% y 70%, respectivamente, durante la administración repetida, pero la t½ no varió en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron de alrededor del 50% y 110%, respectivamente. La t½ terminal del candesartán es aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartán en pacientes en hemodiálisis fue similar a la observada en pacientes con insuficiencia renal grave. En ambos estudios, que incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, hubo un aumento en la media del AUC de candesartán de aproximadamente el 20% en un estudio y del 80% en el otro estudio. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Amlodipino:

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas: Después de la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien con niveles máximos en sangre entre 6-12 horas posdosis. La biodisponibilidad absoluta se estimó entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. En los estudios in vitro se demostró que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad del amlodipino.

Biotransformación/eliminación:
La vida media de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 35-50 horas y es compatible con una sola administración diaria. El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado en metabolitos inactivos, con el 10% del compuesto original y el 60% de los metabolitos excretados en la orina.

Uso en la insuficiencia hepática:
Se dispone de muy pocos datos clínicos sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. En los pacientes con insuficiencia hepática, la depuración del amlodipino disminuye, lo que da lugar una vida media más prolongada y un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60%.

Uso en ancianos:
El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en ancianos y jóvenes. La depuración del amlodipino tiende a disminuir en pacientes ancianos, con aumentos resultantes en el AUC y la vida media de eliminación. Los aumentos en el AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo etario de los pacientes estudiados.

Datos preclínicos de seguridad:
A continuación, se informan los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación de dosis fija.

Candesartán:
No hubo evidencia de toxicidad sistémica anormal o en órganos blanco con dosis clínicamente relevantes. En los estudios preclínicos de seguridad, el candesartán tuvo efectos sobre los riñones y los parámetros de los eritrocitos con dosis altas en ratones, ratas, perros y monos. El candesartán produjo una reducción de los parámetros de los eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). El candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, con alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, el candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideraron causados por la acción farmacológica del candesartán. Para las dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia. Se observó fetotoxicidad en fases avanzadas del embarazo.
Los datos de las pruebas de mutagenicidad in vitro e in vivo indican que el candesartán no ejercerá actividad mutagénica ni clastogénica en condiciones de uso clínico. No hubo evidencia de carcinogenicdad.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
En los estudios de reproducción en ratas y ratones se demostró retraso del parto, prolongación del trabajo de parto y disminución de la sobrevida de las crías con dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base mg/kg.

Deterioro de la fertilidad:
No hubo efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) con dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg sobre una base mg/m2). En otro estudio en ratas en el cual se trataron ratas macho con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable a la dosis en humanos sobre una base mg/kg, se halló disminución de los niveles plasmáticos de la hormona folículoestimulante y de testosterona, así como también disminuciones en la densidad de los espermatozoides y en el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

Indicaciones:

BLOX AM está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con hipertensión esencial cuya presión arterial ya está adecuadamente controlada con candesartán y amlodipino administrados en forma simultánea al mismo nivel de dosis.

Posología y Administración:

Posología
Terapia de sustitución en adultos
1 cápsula al día. Los pacientes deberán usar la concentración correspondiente a su tratamiento previo con candesartán y amlodipino como productos separados

Poblaciones especiales
Ancianos:
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos. Se requiere precaución al aumentar la dosis. La información disponible en pacientes muy ancianos es escasa.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda seguimiento de los niveles de potasio y creatinina en la insuficiencia renal moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave y terminal (Clcr <15 mL/min) o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal, por lo tanto, se recomienda la dosis normal. Amlodipino y candesartán cilexetil no son dializables.

Pacientes con insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, BLOX AM deberá administrarse con cuidado. BLOX AM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Niños y adolescentes:
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BLOX AM en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración:
Vía oral.
BLOX AM se puede tomar con o sin alimentos. Se recomienda tomar BLOX AM con un poco de líquido.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados de la dihidropiridina o a cualquiera de los excipientes
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Obstrucción biliar e insuficiencia hepática grave
- Shock (incluido shock cardiogénico)
- Hipotensión grave
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej., estenosis aórtica grave)
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio
- El uso concomitante de [Nombre comercial] con productos que contengan aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2)

Carcinogenesis:

Carcinogénesis y mutagénesis:
Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diarios de 0,5; 1,25; y 2,5 mg/kg/día, no presentaron evidencia de carcinogenicidad. La dosis máxima (para los ratones similar a y para las ratas dos veces* la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg sobre una base mg/m2) se aproximó a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.
Los estudios de mutagenicidad no relevaron efectos relacionados con el fármaco a nivel genético o cromosómico.
*En función de un paciente con un peso de 50 kg

Reacciones Adversas:

Combinación de dosis fija:
No se realizaron estudios clínicos. A continuación, se describen los efectos no deseados observados para los principios activos individuales.
Las reacciones adversas informadas previamente con uno de los componentes individuales (candesartán o amlodipino) también pueden ser reacciones adversas potenciales con BLOX AM, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos.

Candesartán:
Tratamiento de la hipertensión:
En un análisis combinado de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetil se definieron en función de una incidencia de eventos adversos con candesartán cilexetil al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. De acuerdo con esta definición, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron mareos/vértigo, cefalea e infección respiratoria.
Las frecuencias usadas en las tablas son: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Efecto no deseado
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy rara	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy rara	Náuseas
	Desconocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Angioedema,erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy rara	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Deterioro renal, incluida insuficiencia renal en pacientes susceptibles

Hallazgos de laboratorio:
Al igual que para otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se observaron pequeñas disminuciones de la hemoglobina. Por lo general, no es necesario el control de rutina de las variables de laboratorio en pacientes que reciben candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda el control periódico de los niveles séricos de potasio y creatinina.

Amlodipino:
Las reacciones adversas informadas con más frecuencia durante el tratamiento son somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, enrojecimiento, dolor abdominal náuseas, hinchazón de tobillos, edema y cansancio. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy rara	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, cambios del estado de ánimo (incluida ansiedad), depresión
	Rara	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Somnolencia, mareos, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)
	Poco frecuente	Temblor,disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
	Muy rara	Hipertonia, neuropatía periférica
	Desconocida	Síndrome extrapiramidal
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración de la visión (incluida diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Arritmia (incluidas bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
	Muy rara	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuente	Enrojecimiento
	Poco frecuente	Hipotensión
	Muy rara	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea
	Poco frecuente	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluidos diarrea y estreñimiento)
	Poco frecuente	Vómitos, boca seca
	Muy rara	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Hepatitis, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas *
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria
	Muy rara	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
	Desconocida	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Hinchazón de tobillos
	Poco frecuente	Artralgia, mialgia, calambres, dolor de espalda

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Trastorno miccional, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Poco frecuente	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Edema
	Frecuente	Cansancio, astenia
	Poco frecuente	Dolor de pecho, dolor, malestar general
Pruebas complementarias	Poco frecuente	Aumento de peso, reducción de peso

*principalmente compatible con colestasis. Se informaron casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Precauciones y Advertencias:

Embarazo:
No se deberá iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo. A menos que la continuidad del tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiar a otros tratamientos antihipertensivos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberá interrumpirse de inmediato y, si corresponde, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática:
La vida media del amlodipino es prolongada y los valores del AUC son mayores en pacientes con deterioro de la función hepática; no se establecieron recomendaciones de dosis. Por lo tanto, BLOX AM deberá usarse con cuidado en estos pacientes. BLOX AM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Hipertensión renovascular:
Existe un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un solo riñón funcional cuando se los trata con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal:
Al igual que con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden preverse cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con candesartán. Cuando candesartán se usa en pacientes hipertensos con insuficiencia renal se recomienda control periódico de los niveles de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (ClCr < 15 ml/min) es limitada. En estos pacientes, candesartán deberá titularse cuidadosamente, con control riguroso de la presión arterial.
La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca deberá incluir evaluaciones periódicas de la función renal, en especial en pacientes ancianos mayores de 75 años, y en pacientes con deterioro de la función renal. Durante la titulación de la dosis de candesartán se recomienda control de los niveles séricos de potasio y creatinina. Los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no incluyeron pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Hemodiálisis:
Durante la diálisis, la presión arterial puede ser particularmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 debido a la reducción del volumen plasmático y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, candesartán deberá titularse cuidadosamente, con control riguroso de la presión arterial en pacientes en hemodiálisis.

Trasplante renal:
No se dispone de experiencia sobre la administración de candesartán en pacientes con un trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular:
Puede ocurrir hipotensión sintomática, en especial después de la primera dosis, en pacientes con depleción de

volumen y/o sodio, por ej., debido a tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Dichas condiciones deberán corregirse antes de la administración de candesartán. Si se produce hipotensión con BLOX AM, se deberá colocar al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución salina normal. Se puede continuar con el tratamiento una vez estabilizada la presión arterial.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):
Hay evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.
Si el tratamiento de bloqueo dual se considera absolutamente necesario, sólo deberá realizarse bajo la supervisión de un especialista y con supervisión rigurosa frecuente de la función renal, de los electrolitos y de la presión arterial.
No se deberán usar inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

Otras enfermedades con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida estenosis de las arterias renales), el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema estuvo asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, o rara vez insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiomiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Aldosteronismo primario:
En general, los pacientes con aldosteronismo primario no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:
Al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Angina inestable, infarto agudo de miocardio:
No hay datos que respalden el uso de BLOX AM en la angina inestable y durante o dentro del mes siguiente a un infarto de miocardio.

Crisis hipertensiva:
No se ha establecido la seguridad y eficacia del amlodipino en la crisis hipertensiva.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:
Los pacientes con insuficiencia cardíaca deberán ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III y IV), la incidencia informada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas del calcio, incluido amlodipino, deberán usarse con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y muerte.

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en la insuficiencia cardíaca:
El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) puede aumentar cuando BLOX AM se usa en combinación con un inhibidor de la ECA. No se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones deberá realizarse bajo la supervisión de un especialista y con seguimiento riguroso y frecuente de la función renal, de los electrolitos y de la presión arterial.
No se deberán usar simultáneamente inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia:
El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede causar hiperpotasemia.

La hiperpotasemia puede ser fatal en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes con diabetes, en pacientes tratados simultáneamente con otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio, y/o en pacientes con eventos intercurrentes.
Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se deberá evaluar la relación beneficio/riesgo. Los principales factores de riesgo de hiperpotasemia que deberán considerarse son:
– - Diabetes mellitus
– - Insuficiencia renal
– - Edad (>70 años)
– - Combinación con uno o más medicamentos adicionales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio.
– Sustitutos de la sal que contienen potasio
–- Diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antiinflamatorios no esteroides (AINE, incluidos inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus), y trimetoprima.
–- Eventos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento de la condición renal (por ej., enfermedades infecciosas), lisis celular (por ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, trauma extenso).
En estos pacientes se deberán controlar cuidadosamente los niveles séricos de potasio.

Anestesia y cirugía:
En pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede producirse hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy rara vez, la hipotensión puede ser tan grave como para justificar el uso de líquidos intravenosos y/o vasopresores.

Precauciones de uso
Excipientes:
Debido a la presencia de lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, malabsorción de glucosa-galactosa, o deficiencia de lactasa de Lapp no deberán tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria:
No se realizaron estudios de los efectos del candesartán sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Sin embargo, debería tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio durante el tratamiento con candesartán.
El amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Si los pacientes tratados con amlodipino experimentan mareos, cefalea, cansancio o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución en especial al inicio del tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
En relación con candesartán:
No se recomienda el uso de ARAII durante el primer trimestre de embarazo. El uso de ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Si bien no existen datos epidemiológicos controlados del riesgo con los ARAII, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que la continuidad del tratamiento con ARAII se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiar a otros tratamientos antihipertensivos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique embarazo, el tratamiento con ARAII deberá interrumpirse de inmediato y, si corresponde, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAII durante el segundo y tercer trimestre produce fetotoxicidad (deterioro de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) en humanos.
Si la exposición a los ARAII ocurriera a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda control ecográfico de la función renal y del cráneo.
Los hijos de madres que hayan recibido ARAII deberán ser observados rigurosamente para detectar hipotensión.

En relación con amlodipino:
No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo humano.
En los estudios en animales, se observó toxicidad reproductiva con dosis altas.
El uso durante el embarazo sólo se recomienda si no existe otra alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleve mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia:
En relación con candesartán:
Debido a la falta de información disponible sobre el uso de candesartán durante la lactancia, no se recomienda su uso y durante la lactancia se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, en especial cuando se amamanta a un bebé recién nacido o prematuro.

En relación con amlodipino:
El amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se estimó con un rango intercuartílico del 3 – 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes. Se debe tomar la decisión de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento con amlodipino para la madre.

Fertilidad:
En relación con amlodipino:
Se informaron cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales de calcio. Los datos clínicos del efecto potencial del amlodipino sobre la fertilidad son insuficientes. En un estudio en ratas se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos

Interacciones:

No se observaron interacciones entre los dos componentes de esta combinación de dosis fijas en ensayos clínicos.

Interacciones comunes de la combinación:
No se realizaron estudios de interacción medicamentosa.

Interacciones que deberán tenerse en cuenta con el uso concomitante:
Otros medicamentos antihipertensivos
El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto hipotensor de BLOX AM.

Medicamentos con potencial hipotensor:
En función de sus propiedades farmacológicas, se puede esperar que los siguientes medicamentos puedan potenciar los efectos hipotensores de todos los antihipertensivos, incluyendo BLOX AM, por ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, el alcohol puede empeorar la hipotensión ortostática.

Corticoides (vía sistémica):
Reducción del efecto antihipertensivo.

Interacciones relacionadas con candesartán:
Los compuestos investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (es decir, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se identificaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con estos medicamentos.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos (por ej. heparina) que pueden aumentar los niveles de potasio.
El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos (por ej. heparina) puede aumentar los niveles de potasio. Se deberá controlar el potasio según corresponda.

Litio:
Se informaron aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad durante la

administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede ocurrir con los ARAII. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

AINE:
Cuando se administran ARAII simultáneamente con antiinflamatorios no esteroides (AINE) (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos), el efecto antihipertensivo puede atenuarse.
Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARAII y AINE puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico especialmente en pacientes con deterioro de la función renal preexistente. La combinación deberá administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y considerar el control de la función renal después de iniciado el tratamiento concomitante y de ahí en adelante en forma periódica.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
Los datos de los ensayos clínicos demostraron que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén está asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo fármaco que actúe sobre el RAAS.

Interacciones relacionadas con amlodipino:
Efectos de otros medicamentos sobre el amlodipino:

Inhibidores de la CYP3A4:
El uso concomitante de amlodipino e inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición al amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones PK puede ser más pronunciada en ancianos. Por lo tanto, puede requerirse seguimiento clínico y ajuste de la dosis.
La claritromicina es un inhibidor de la CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en los pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda observación rigurosa de los pacientes cuando amlodipino se coadministra con claritromicina.

Inductores de la CYP3A4:
No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar la biodisponibilidad en algunos pacientes y causar aumento de los efectos hipotensores.
Con la coadministración de inductores conocidos de la CYP3A4, la concentración plasmática del amlodipino puede variar. Por lo tanto, se deberá controlar la presión arterial y considerar una regulación de la dosis durante o después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes de la CYP3A4 (por ej. rifampicina, Hypericum perforatum).

Dantroleno (infusión):
En animales, se observaron fibrilación ventricular y colapso circulatorio fatales asociados con hiperpotasemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio como el amlodipino en pacientes propensos a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos del amlodipino sobre otros medicamentos:
Los efectos hipotensores del amlodipino aumentan los efectos hipotensores de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus:
Existe riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se coadministra con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere seguimiento de los niveles de tacrolimus en sangre y ajuste de la dosis de tacrolimus cuando corresponda.

Ciclosporina:
No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables

de las concentraciones valle (0% - 40% en promedio) de ciclosporina. Se deberá considerar el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal tratados con amlodipino, y reducir las dosis de ciclosporina según sea necesario.

Simvastatina:
La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con el uso de simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes tratados con amlodipino.

En estudios clínicos de interacción, el amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina ni warfarina.

Sobredosificación:

La experiencia de sobredosis intencional en humanos es limitada.

Síntomas:
Los datos disponibles indican que una sobredosis importante de amlodipino podría causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado hipotensión sistémica marcada probablemente prolongada, incluso con shock, con desenlace fatal.
En función de las consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de una sobredosis de candesartán probablemente sea hipotensión sintomática y mareos. En informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetil) los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

Tratamiento:
En caso de hipotensión sintomática, se deberá instituir tratamiento sintomático y control de los signos vitales. Se deberá colocar al paciente en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, deberá aumentarse el volumen plasmático mediante la infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Pueden administrarse simpaticomiméticos si las medidas antes mencionadas no son suficientes.
Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

La hipotensión clínicamente significativa causada por una sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular activo que incluya control frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y al gasto urinario.
Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no existan contraindicaciones para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.
En algunos casos puede justificarse el lavado gástrico. En voluntarios sanos, se demostró que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino reduce la tasa de absorción del amlodipino.
Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas del amlodipino, es improbable que la diálisis sea beneficiosa.

Almacenaje:

- Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
- Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños.
- No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
- No recomiende este medicamento a otra persona.

BLOX-D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CANDESARTÁN CILEXETIL-HIDROCLOROTIAZIDA. Septiembre 2009.

2. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, Hidroclorotiazida. Septiembre 2009.

3. Monografía combinación Candesartán/Hidroclorotiazida publicado por la FDA. Agosto 2006.

4. Monografía combinación Candesartán/Hidroclorotiazida, publicado por AEMPS. Septiembre 2010

Descripcion:

BLOX D es una asociación antihipertensiva de un bloqueador selectivo del receptor AT1 como candesartán, más la acción natriurética de hidroclorotiazida, un diurético tiazídico.

Composición:

Cada comprimido de BLOX-D 8/12,5 contiene:
Candesartán cilexetil 8 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido de BLOX-D 16/12,5 contiene:
Candesartán cilexetil 16 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido de BLOX-D 32/12,5 contiene:
Candesartán cilexetil 32 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

Blox D 8/12,5: Envase con 30 comprimidos
Blox D 16/12,5: Envase con 30 comprimidos
Blox D 32/12,5: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Este producto es una asociación antihipertensiva de un bloqueador selectivo del receptor AT1 de angiotensina II como candesartán, más la acción natriurética de hidroclorotiazida, un diurético tiazídico.

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, produciendo efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Candesartán bloquea la vasoconstricción y la secreción de aldosterona, efectos de la angiotensina II, bloqueando de forma selectiva la unión de la angiotensina II al receptor AT1 en muchos tejidos, como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Su acción es, por lo tanto, independiente de las vías para la síntesis de la angiotensina II.

Candesartán es una prodroga adecuada para ser administrada por vía oral. Es rápidamente convertido a droga activa, por la hidrólisis del éster de Candesartán, durante la absorción desde el tracto gastrointestinal, y es utilizado en el tratamiento de la hipertensión. Sus principales ventajas sobre otros fármacos de esta familia (losartán y valsartán) es la dosificación, una vez al día, su rápida metabolización en el metabolito activo, sin actividad agonista detectable en el receptor AT1. Su ventaja sobre los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA) es la ausencia de tos seca y aguda o hipotensión ortostática que se han informado como eventos adversos al uso de los inhibidores de la ECA. En comparación con otros fármacos, igualmente eficaces empleados en el tratamiento de la hipertensión, candesartán muestra una menor frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos notificados hasta la fecha.

Candesartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por la cual se convierte angiotensina I a angiotensina II y degrada a bradiquinina. No afecta a la ECA y no hay potenciación de bradiquinina o sustancia P. Es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II sean asociados a tos. Candesartán no se une o no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos como importantes en la regulación cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión, Candesartán es dosis-dependiente, y provoca reducción duradera de la presión sanguínea arterial, candesartán reduce significativamente la presión arterial media, diastólica y sistólica; y la resistencia vascular renal, sin disminuir la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y el volumen sistólico.

La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, mientras que la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la potencia cardíaca no son afectadas. No hay signos de primeras dosis que causen hipotensión seria o exagerada o de efecto rebote después de cesar el tratamiento.

Candesartán ha demostrado tener efectos cardioprotectores y prevenir la proliferación del músculo liso. A pesar de que la angiotensina II tiene efectos estimulantes sobre el sistema nervioso simpático, candesartán administrado a pacientes con hipertensión esencial no provocó respuestas cardiovasculares o simpático-miméticas en las pruebas de estrés al frío y psicológico, en comparación con placebo.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazidico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de los electrólitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades equivalentes aproximadamente. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen del plasma, con el consiguiente incremento de la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, aumenta la pérdida de potasio a traves de la orina, y disminuye en el potasio sérico. La coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Si bien el mecanismo de acción aún se desconoce, Candesartán pertenece a la clase de antagonistas específicos no-peptídicos del receptor de angiotensina II del sub-tipo AT1 (subtipo de receptor AT1 se encuentra en todo el sistema cardiovascular y renal, mientras que el subtipo de receptor AT2 se encuentra predominantemente en la médula suprarrenal, los ovarios y el desarrollo del feto) con unión estrecha y lenta disociación desde el receptor. No presenta actividad agonista por el receptor.

Junto con esto la acción de los diuréticos tiazídicos es aumentar la diuresis, mediante el bloqueo de la reabsorción de sodio, cloro y agua a nivel del túbulo distal. Aunque el mecanismo de acción exacto de las tiazidas en el tratamiento de la hipertensión no esta totalmente dilucidado, se piensa que la favorable respuesta al tratamiento se basa en la alteración en el equilibrio del sodio, reducción en el agua extracelular y del volumen plasmático, lo cual reduciría la precarga, y quizás un cambio en la resistencia vascular periférica

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción:
Luego de la administración oral, Candesartán Cilexetilo es convertido a la droga activa Candesartán. La biodisponibilidad absoluta promedio de Candesartán es aproximadamente 15% después de la administración oral de Candesartán / hidroclorotiazida; y entre 60% a 80% para el caso de hidroclorotiazida. El peak de la concentración sérica promedio (Cmáx) es alcanzado a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral. Una sola dosis de candesartán permite tener la presión bajo control por 24 horas. En pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca y / o enfermedades renales se reduce la absorción de hidroclorotiazida. La combinación de candesartán / hidroclorotiazida puede administrarse con o sin alimentos, aunque existen estudios que revelan que la adminitración de hidroclorotiazida con alimentos disminuye los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida, aunque sin significancia clínica.

Distribución:
Candesartán posee una unión a proteínas plasmáticas de más del 99%, principalmente a la albumina, y un 40% para el caso de hidroclorotiazida. El volumen de distribución de Candesartán es 0,13 L/Kg. Hidroclorotiazida se distribuye extensamente en el liquido extracelular y los riñones, cruza la placenta y posee un volumen de distribución de 3-4 L/Kg.

Metabolismo:
El pro-fármaco candesartán cilexetilo es des-esterificado al metabolito CV-11974 (candesartán), y se presume que candesartán es completamente metabolizado a la CV-11974 durante la absorción de la pared intestinal, ya que candesartán no es detectable en el plasma.

Candesartán se somete a metabolismo hepático del citocromo P450 a través de la isoenzima CYP2C9, es un proceso que transforma en el metabolito activo (CV-11974) para el metabolito inactivo CV-15919.

A diferencia de valsartán y losartán, el tratamiento con candesartán depende exclusivamente de la generación de un metabolito activo, que no se acumula en la sangre (CV-11974 es el metabolito activo de candesartán). Posee un tiempo de vida media de 9 horas.

Por el contrario hidroclorotiazida no muestra metabolización alguna.

Excreción:
La tasa de aclaramiento renal es de 0,19 ml / minuto / kg. La excreción renal corresponde al 33% de la dosis administrada y el restante 67% se elimina por las heces. Tras una dosis oral radiactiva, el 26% de la dosis se recuperó como fármaco inalterado y como metabolito activo (CV-11974). El clearance total de fármaco es de 0,37 ml / minuto / kg.

Hidroclorotiazida posee un clearance renal de 335 mL/min, es excretada completamente por la orina de manera inalterada, recuperando entre un 50% y un 70% de la dosis en orina dentro de las primeras 24 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

En el paciente mayor de edad (sobre 65 años) tanto la Cmáx y el área bajo la curva (AUC) de Candesartán se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jovenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartán en pacientes jovenes y ancianos, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en el paciente mayor de edad.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la Cmax y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la t1/2 terminal no fue modificada, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La t1/2 terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La

farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en la AUC media del candesartán. Desde el punto de vista de la hidroclorotiazida, la que se elimina por los riñones y no se metaboliza por el hígado, las mismas dosis que se emplean como de costumbre pueden ser usadas en pacientes con daño hepático. El uso de las tiazidas en la insuficiencia hepática depende de una tasa de filtración glomerular mayor de 20 a 25 ml / min. En pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis no debe indicarse la asociación candesartán cilexetilo más hidroclorotiazida.

En pacientes susceptibles, las tiazidas pueden inducir pre-coma hepático o coma hepático.

Datos de seguridad preclínica:

No hay estudios de carcinogenicidad realizados con la combinación de candesartán y de hidroclorotiazida. No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando candesartán fue oralmente administrada a los ratones y ratas con dosis de hasta 100 y 1000 mg / kg / día, respectivamente, que representan aproximadamente 7 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos.

Candesartán cilexetilo en combinación con hidroclorotiazida, dio positivo in vitro en el ensayo de aberración cromosómica en el pulmón de hámster chino y en el ensayo de mutagenicidad de linfoma en ratón. El candesartán / hidroclorotiazida dio negativo en la prueba para mutagenicidad en bacterias (test de Ames).

No hay estudios de fertilidad se hayan llevado a cabo con la combinación de candesartán y de hidroclorotiazida. La fertilidad y capacidad de reproducción no se vieron afectadas en estudios con ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de hasta 300 mg / kg / día de candesartán, 83 veces la dosis máxima diaria humana. La hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre de la fertilidad de los ratones y las ratas en los estudios que fueron a dosis de hasta 100 y 4 mg / kg, respectivamente, antes de la concepción y durante la gestación.

Indicaciones:

Este producto está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial idiopática en pacientes en los cuales no logran un control adecuado de esta, con una monoterapia con candesartán cilexetilo o la hidroclorotiazida.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual: La dosis de de inicio recomendada de Candesartán es de 8 mg ó 16 mg una vez al día. Mientras que hidroclorotiazida es efectivo a dosis que van desde los 12.5 mg por día hasta 50 mg por día.

La dosis recomendada es de un comprimido al día, con o sin alimentos.

El efecto antihipertensivo máximo es obtenido dentro de las 4 semanas después de iniciar el tratamiento.

Si el cuadro clínico lo justifica, puede considerarse un cambio directo en la monoterapia al tratamiento con BLOX-D. En los pacientes que estaban recibiendo una monoterapia con hidroclorotiazida, se recomienda ajustar progresivamente la dosis de candesartán cilexetilo.

Este medicamento puede administrarse a pacientes que no han conseguido un control óptimo de la presión arterial con candesartán cilexetilo.

Los pacientes que comienzan con 8 mg de candesartán y requieren de una reducción mayor de la presión sanguínea, una dosis de 16 o 32 mg es recomendada.

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:
Cuando se requiere el uso de diuréticos en pacientes con la función renal alterada, es preferible utilizar diuréticos de asa. Antes de utilizar una combinación de candesartán cilexetilo más hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥ 30ml/min), se aconseja intentar un ajuste de dosis utilizando únicamente candesartán cilexetilo (la dosis inicial recomendada es de 4 mg en estos pacientes). La combinación de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min).

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se recomienda ajustar la dosis de candesartan cilexetilo antes de utilizar la combinación con hidroclorotiazida (la dosis inicial recomendada de candesartán es de 4 mg). En pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis no debe indicarse la asociación candesartán cilexetilo más hidroclorotiazida.

BLOX-D no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Uso en niños:
La seguridad y eficacia de Candesartán en los niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) no ha sido establecida.

Uso en el anciano:
No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el paciente anciano.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Debido al componente hidroclorotiazida, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a las sulfamidas y otros fármacos derivados de las sulfas.

Embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 m2 de superficie corporal), insuficiencia hepática grave y/o colestasis, hipopotasemias e hipercalcemia refractarias, gota, anuria.

Reacciones Adversas:

Candesartán fue bien tolerado en estudios clínicos, donde se muestra un perfil de los eventos adversos comparados con los del placebo. Generalmente los efectos adversos fueron suaves y transitorios.

La incidencia global de los efectos adversos muestra que no existe relación con la dosis, edad o sexo.

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia (> al 1%) fueron infección del tracto respiratorio, dolor de espalda, síntomas de tipo gripal, mareos, dolor de cabeza.

Otros efectos adversos que se han reportado, sean o no atribuibles al tratamiento, con una incidencia de 0,5% o mayor son: fatiga, dolor, dolor de pecho, edema periférico, astenia, vértigo, parestesia, hipoestesia, bronquitis, sinusitis, faringitis, tos, rinitis, disnea, artralgia, mialgia, artrosis, artritis, calambres en las piernas, la ciática, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastritis, gastroenteritis, vómitos, hiperuricemia, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento de BUN, creatinina y fosfoquinasa, infección del tracto urinario, hematuria, cistitis, función hepática anormal, aumento de los niveles de transaminasas, taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, bradicardia, depresión, insomnio, ansiedad, ECG anormal, eczema, aumento de la sudoración, prurito, dermatitis, erupciones, epistaxis, infección, infección viral, conjuntivitis, tinitus.

Efectos adversos una frecuencia menor al 0,5%, incluyen la angina de pecho, infarto de miocardio y de angioedema.

Otras experiencias adversas que se han comunicado con candesartán, sin tener en cuenta

la causalidad, fueron: fiebre, hipertrigliceridemia, somnolencia, albuminuria.

Los siguientes han sido eventos muy raros, producto de la experiencia con candesartán: hepatitis, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, hiperpotasemia, hiponatremia, insuficiencia renal, prurito y urticaria. Rara vez se ha habido informes de rabdomiolisis en pacientes que reciben bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

Existen experiencias adversas que se han comunicado con hidroclorotiazida, sin tener en cuenta la causalidad, se enumeran a continuación: debilidad, hipotensión incluyendo hipotensión ortostática (puede pueden agravarse por el alcohol, los barbitúricos, estupefacientes o fármacos antihipertensivos); pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), sialadenitis, calambres, estreñimiento, irritación gástrica, anorexia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, reacciones anafilácticas, vasculitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, fotosensibilidad, urticaria, púrpura, desequilibrio electrolítico, glucosuria, espasmo muscular, agitación, insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, alopecia, visión borrosa transitoria, xantopsia, impotencia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

DESCRIPCIÓN DE DETERMINADAS REACCIONES ADVERSAS:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CEE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

Alteración de las pruebas de laboratorio:
Los cambios clínicamente importantes en los parámetros estándar de laboratorio raramente asociados con la administración de candesartán / hidroclorotiazida son: aumentos menores en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y suero, aumentos de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo. Se han observado pequeños descensos en la hemoglobina y el hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,2 g / dl y 0,4 por ciento de volumen, respectivamente). Un ligero Descenso del potasio (disminución media de 0,1 mEq / L), hipopotasemia. Elevaciones ocasionales de las pruebas de función hepática, de las enzimas hepáticas y / o la bilirrubina sérica.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con estenosis de la arteria renal, unilateral o bilateral, pueden experimentar un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN), eventos que ya han sido reportados. En general, otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), pueden elevar estos parámetros de laboratorio clínico en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral.

Puede preverse este efecto con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, las tiazidas deben emplearse con precaución, ya que alteraciones incluso menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepática. Estos pacientes poseen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad con candesartán.

Pacientes que se van a someter a una cirugía mayor o van a ser anestesiados, poseen un mayor riesgo de desarrollar hipotensión, debido al bloqueo del sistema de renina-angiotensina.

Pacientes con depleción de sal y/o de volumen presentan mayor riesgo de hipotensión. No se recomienda utilizar este medicamento antes de haber corregido esta situación.

La administración a pacientes con insuficiencia renal, oliguria y / o azotemia progresiva debe realizarse con precaución, ya que la terapia con candesartán podría precipitar insuficiencia renal aguda o empeoramiento de ésta.

Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes.

Adminístrese con precaución ya que los diuréticos tiazídicos han sido descritos como causantes de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Todos los pacientes tratados con tiazidas deben controlar periodicamente los electrólitos plasmáticos, para prevenir un desequilibrio. La hipopotasemia se puede desarrollar, especialmente con aumento de la diuresis, en pacientes con cirrosis hepática o después del tratamiento prolongado.

Administrar con precaución a pacientes edematosos ya que pueden presentar hiponatremia dilucional.

En los pacientes diabéticos, el ajuste de dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales puede ser necesario. La hiperglucemia puede ocurrir con la administración de diuréticos tiazídicos. Así, la diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

El efecto antihipertensivo de la droga puede ser mejorado en el paciente después de la simpatectomía.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar intermitente y ligera elevación del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Deberán suspenderse el tratamiento con tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos de niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con el tratamiento diurético con una tiazida.

El tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y / o azotemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y / o la muerte, en pacientes con insuficiencia renal.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en la enfermedad renal grave. En los pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la azotemia. Los efectos acumulativos de la droga se pueden desarrollar en pacientes con insuficiencia renal.

Un paciente que recibe este medicamento debe ser advertidos de que se puede producir mareos, especialmente durante los primeros días de la terapia, y que debe ser comunicado al médico este acontecimiento. Los pacientes deben ser informados de que si se produce un síncope, el medicamento debe suspenderse hasta que el médico ha sido consultado.

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal e incluso la muerte del neonato cuando se administra a mujeres embarazadas. Varias docenas de casos han sido reportados en la literatura alrededor mundo en pacientes que estaban tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La experiencia post-comercialización ha identificado casos de toxicidad fetal y neonatal en los bebés nacidos de mujeres tratadas con candesartán durante el embarazo. Cuando se detecta el embarazo, este medicamento debe suspenderse tan pronto como sea posible.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos

fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Se dispone solamente de información muy limitada sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. En general, cuando se usa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, candesartán se debe suspender lo más pronto posible (ver Contraindicaciones).

Lactancia: Candesartán se secreta en la leche de la rata, pero no se sabe si se secreta en la leche materna humana. Por su parte, la hidroclorotiazida se detecta en la leche materna. Debido a los posibles efectos adversos en el lactante, BLOX-D no debe administrarse durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

El uso de tiazidas durante el embarazo, incluyendo el uso cerca del término, o antes del parto, se ha asociado con una variedad de complicaciones maternas, como el desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, hiperuricemia, y pancreatitis, que puede producir efectos adversos sobre el feto, incluyendo la muerte fetal. La hipoglucemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, disminución de peso al nacer, y la supresión de la médula ósea con trombocitopenia en el nacimiento también se han observado. Los diuréticos tiazídicos no se recomiendan para su uso durante el embarazo.

Interacciones:

Aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad de este último, han sido comunicadas durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, y con algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Un aumento en la concentración sérica de litio se ha reportado con la administración concomitante de litio con candesartán, se recomienda el seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante con candesartán.

Cuando se administran conjuntamente algunos de los siguientes fármacos, estos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos: si se administra alcohol, barbitúricos o narcóticos pueden incrementar el riesgo de hipotensión ortostática. Si se adminitra en concomitancia con antidiabéticos (orales e insulina) puede requerirse un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético.

Si se administran diuréticos tiazidicos con otros antihipertensivos existe un efecto aditivo o potenciación del efecto antihipertensivo. La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico como colestiramina y resinas de colestipol.

Al administrar junto con corticosteroides, ACTH podría suscitarse una intensificación del desbalance de electrolitos, especialmente la hipopotasemia. La concomitancia con aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina) puede producir una disminución de la respuesta a las aminas presoras. La concomitancia con relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina) puede potenciar la posible respuesta del relajante muscular.

El Litio en general no debe administrarse con diuréticos. Los diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio.

La administración conjunta de anti-inflamatorios no esteroidales junto con hidroclorotiazida en algunos pacientes

puede reducir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administra este medicamento junto con agentes anti-inflamatorios no esteroidales, el paciente debe ser observado de cerca para determinar si el efecto deseado del diurético se obtiene.

El uso concomitante de un AINE con un antagonistas del receptores de angiotensina II (ARA II) pueden disminuir el efecto antihipertensivo del ARA II. También puede haber un mayor riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con depleción de volumen. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos agentes se utilizan de forma concomitante.

En teoría, la yohimbina puede contrarrestar directamente el efecto hipotensor de los antagonistas de la angiotensina II, resultando un inadecuado control de la presión arterial en pacientes hipertensos.

Sobredosificación:

Existen datos limitados en lo que respecta a la sobredosis de candesartán en humanos. La mayoría de las probables manifestaciones de una sobredosificación con candesartán sería hipotensión, mareos, y taquicardia; podría aparecer bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se sucita hipotensión, el tratamiento de soporte vital debe ser iniciado. Las manifestaciones clínicas de sobredosificación con hidroclorotiazida, son atribuibles a los signos y síntomas observados por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación a consecuencia de una diuresis excesiva.

Candesartán probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

BRIMOF

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto Brimonidina solución oftálmica 0,2%, U.S. Food and Drug Administration (FDA), [en línea], http://www.fds.gov/ [consulta 16/08/2016].

Descripcion:

Brimof solución oftálmica contiene brimonidina, un simpaticomimético para el tratamiento del glaucoma

Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril contiene:
Brimonidina tartrato 2 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Brimonidina tartrato 0,2 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

La Brimonidina pertenece al grupo farmacológico de simpaticomiméticos para el tratamiento del glaucoma.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Brimonidina es un agonista relativamente selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con un máximo efecto hipotensor ocular a las 2 horas de haber sido administrado.
Estudios fluorofotométricos en animales y en humanos sugieren que la Brimonidina tartrato tiene un doble mecanismo de acción: reduce la producción del humor acuoso, y aumenta el flujo de salida uveoescleral.

PERFIL FARMACOCINÉTICO:

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas entre 1 a 4 horas luego de la administración ocular de Brimonidina tartrato 0,2%, las que disminuyen con una vida media de aproximadamente 3 horas.
Distribución: La unión a proteínas de la Brimonidina no ha sido estudiada aún.
Metabolismo: Brimonidina presenta una elevada metabolización hepática.
Excreción: La excreción urinaria es la principal ruta de excreción de Brimonidina y sus metabolitos. En estudios

farmacocinéticos realizados tras la administración por vía oral, aproximadamente el 87% de la dosis Brimonidina fue eliminada a las 120 horas, presentando un 74% de eliminación renal.

Indicaciones:

BRIMOF está indicado para la disminución de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica
Dosis usual : 1 gota en el(los) ojo(s) tres veces al día, aproximadamente cada 8 horas

Contraindicaciones:

BRIMOF está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Brimonidina o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto
- Neonatos y niños menores de 2 años

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas en orden decreciente son:

- Entre un 10 y 30%: sequedad bucal, hiperemia ocular, ardor y picazón, dolor de cabeza, visión borrosa, sensación de cuerpos extraños en los ojos, fatiga/somnolencia, folículos conjuntivales, reacciones alérgicas oculares y prurito ocular.
- Entre un 3 y 9%: Tinción/erosión de la córnea, fotofobia, eritema palpebral, dolor ocular, sequedad ocular, lagrimeo, síntomas del tracto respiratorio superior, edema palpebral, edema conjuntival, mareos, blefaritis, irritación ocular, síntomas gastrointestinales, astenia, palidez conjuntival, visión anormal y dolor muscular.
- Menos de un 3%: alteración del gusto, hemorragia conjuntival, insomnio, secreción conjuntival, depresión, hipertensión, ansiedad, palpitaciones/arritmias, sequedad nasal y síncope.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia vascular: Brimonidina tartrato puede potenciar síndromes asociados a insuficiencia vascular.
- BRIMOF debe ser administrado con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, enfermedad de Raynaud, tromboangeítis obliterante o hipotensión ortostática.
- Enfermedad cardíaca severa: Pese a que estudios clínicos han demostrado que Brimonidina tiene mínimos efectos sobre la presión arterial, se debe tener precaución al ser usada en pacientes con enfermedad cardíaca severa.
- Lentes de contacto: Se debe retirar los lentes de contacto antes de la aplicación del colirio y esperen al menos 15 minutos después de la instilación antes de volver a colocarlos.
- Uso geriátrico: No se han observado diferencias en cuanto a efectividad y seguridad entre pacientes adultos y adultos mayores.
- Uso pediátrico: La seguridad y eficacia no ha sido evaluada en infantes menores de 2 años.
- Uso en insuficiencia hepática y renal: Brimonidina tartrato no ha sido estudiada en pacientes con problemas hepáticos ni renales. Se desconoce el efecto de la diálisis en la farmacocinética de Brimonidina en pacientes con falla renal.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. No obstante, los estudios en animales informan que Brimonidina atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal de manera limitada. Dado que los estudios reproductivos en animales no son siempre predictivos del comportamiento en humanos y por esto no se puede establecer la seguridad en el uso de este fármaco, BRIMOF® debe ser usado sólo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: A pesar de que estudios en animales han demostrado que Brimonidina tartrato es excretada en la leche materna, no se sabe si es excretada en leche materna humana. En consecuencia, dado lo anterior y las potenciales reacciones adversas en niños, se debe decidir si se descontinúa el tratamiento o la lactancia, teniendo en consideración la importancia del tratamiento para la madre.

Interacciones:

- Anti-hipertensivos/glucósidos cardíacos: Dado que Brimonidina puede producir disminución de la presión arterial, es necesario tener precaución de utilizar BRIMOF en conjunto con anti-hipertensivos y/o glucósidos cardíacos.
- Depresores del sistema nervioso central: Pese a que no se han efectuado estudios de interacción entre este tipo de fármacos y Brimonidina, se debe considerar la posibilidad de que BRIMOF potencie el efecto de los depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opioides, sedantes, anestésicos).
- Antidepresivos tricíclicos: los antidepresivos tricíclicos pueden moderar el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso simultáneo de este tipo de fármaco con BRIMOF puede presentar interacción sobre el efecto reductor de la presión intraocular. No existen datos disponibles de la acción de Brimonidina sobre el nivel de catecolaminas circulantes. Sin embargo, se recomienda precaución en la utilización en pacientes que estén recibiendo antidepresivos tricíclicos o drogas que puedan afectar el metabolismo y la absorción de las aminas circulantes.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa: Estos fármacos podrían interferir con el metabolismo de la Brimonidina, lo que resultaría en el aumento de los efectos secundarios, tales como la hipotensión.

Sobredosificación:

La información sobre la ingesta deliberada o accidental de Brimonidina es limitada. Sin embargo, la única reacción adversa notificada ha sido la hipotensión. Los reportes por sobredosificación son principalmente en niños, ya sea por ingesta accidental o por tratamiento de glaucoma congénito.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C por 24 meses y dos meses después de abierto

BRINZOF-T

Antiglaucomatoso



Descripcion:

BRINZOF-T contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Composición:

Cada 1 mL (27 gotas) de suspensión oftálmica contiene:
Brinzolamida 10 mg
Timolol (como maleato) 5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de suspensión oftálmica contiene:
Brinzolamida 1,0 g
Timolol (como maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
BRINZOF-T contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.
Brinzolamida, es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II (AC-II), isoenzima predominante en el ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido.
Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Efectos farmacodinámicos:
Efectos clínicos:
En un ensayo clínico controlado de 12 meses de duración, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular quienes en opinión del investigador podrían beneficiarse del tratamiento combinado y que presentan PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de BRINZOF-T

administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg. La no inferioridad de BRINZOF-T frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.
En un estudio clínico controlado de 6 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de BRINZOF-T administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg, y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml administrado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media en comparación con ambos brinzolamida y timolol en todos los tiempos y en todas las visitas a lo largo del ensayo.
En tres ensayos clínicos controlados, la molestia ocular tras instilación de BRINZOF-T fue significantemente más baja que la de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Después de la administración oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida vía oral (1 mg) dos veces al día durante 2 semanas para acortar el tiempo en alcanzar el estado estacionario antes de comenzar la administración de BRINZOF-T. Después de administrar BRINZOF-T dos veces al día durante 13 semanas, el promedio de las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos (RBC) fue 18,8 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM y 18,4 ± 3,01 µM a las 4, 10 y 15 semanas, respectivamente, indicando que se mantenían las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos del estado estacionario.
En estado estacionario, después de la administración de BRINZOF-T, los valores de Cmax plasmática media y AUC0-12h de timolol fueron un 27% y 28% inferiores (Cmax: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC0-12h:4,71 ± 4,29 ng·h/ml), respectivamente, en comparación con la administración de timolol 5 mg/ml (Cmax: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC0-12h: 6,58 ± 3,18 ng h/ml). La menor exposición sistémica a timolol después de la administración de BRINZOF-T no es clínicamente significativa. Después de la administración de BRINZOF-T, la Cmax media de timolol se alcanzó a las 0,79 ± 0,45 horas.

Distribución:
La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%). Se acumula en los eritrocitos debido a su elevada afinidad de unión a la AC-II y en menor grado a la AC-I. Su metabolito activo, el N-desetil también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a AC-I. La afinidad de brinzolamida y del metabolito por los eritrocitos y tejido AC produce concentraciones plasmáticas bajas.
Los datos de distribución en tejido ocular de conejos mostraron que el timolol puede determinarse en humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de BRINZOF-T. En estado estacionario, el timolol puede detectarse en plasma humano durante hasta 12 horas después de la administración de BRINZOF-T.

Biotransformación:
Las vías de metabolización de brinzolamida son N-desalquilación, O-desalquilación y la oxidación de su cadena lateral N-propil. El N-desetil brinzolamida es el metabolito principal de brinzolamida en humanos, el cual también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos. Estudios in vitro muestran que el metabolito de brinzolamida implica principalmente al CYP3A4, así como al menos otros cuatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9).
Timolol se metaboliza por dos vías. En una ruta se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y en la otra una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. El metabolismo del timolol es mediado principalmente por CYP2D6.

Eliminación:
La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%).
Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son brinzolamida y N-desetil-brinzolamida junto con trazas (<1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.
El timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado por la orina y el resto en forma de metabolitos. La t1/2 plasmática de timolol es de 4,8 horas después de la administración de BRINZOF-T.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Brinzolamida:
Los datos de los estudios no clínicos con brinzolamida no muestran riesgos especiales para los seres humanos

según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.
En estudios de toxicidad durante el desarrollo de conejos a dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (214 veces la dosis clínica diaria recomendada de 28 µg/kg/día) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal, a pesar de que se produjo toxicidad maternal significativa.
Estudios similares en ratas mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebras de fetos de hembras que recibieron dosis de brinzolamida de 18 mg/kg/día (642 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no en las de 6 mg/kg/día. Estos hallazgos se observaron con dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso corporal en las madres y reducción del peso fetal. En las crías de madres que recibieron brinzolamida por vía oral se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis oral de brinzolamida administrada, que oscilaron desde un descenso leve (aproximadamente 5-6%) con 2 mg/kg/día a cerca del 14% con 18 mg/kg/día. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

Timolol:
Los datos de los estudios no clínicos con timolol no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad para la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo postnatal (a 50 mg/kg/día o 3.500 veces la dosis clínica diaria de 14 µg/kg/día) y un incremento de resorción fetal en conejos (a 90 mg/kg/día o 6.400 veces la dosis clínica diaria).

Indicaciones:

Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para los cuales la monoterapia no suministra la suficiente reducción de la PIO.

Posología y Administración:

Posología:
Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada.
La dosis es de una gota de BRINZOF-T dos veces al día en el saco conjuntival del ojo (s) afectado (s).
La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota dos veces al día en el ojo (s) afectado(s).
Cuando BRINZOF-T vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciar la administración de BRINZOF-T al día siguiente.

Poblaciones especiales
Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BRINZOF-T en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática y renal
No se han realizado estudios con BRINZOF-T ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.
No se ha estudiado el tratamiento con BRINZOF-T en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica.
Como la brinzolamida y su principal metabolito se excretan predominantemente por vía renal, BRINZOF-T está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.
BRINZOF-T se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración
Vía oftálmica.
Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar el tapón, se debe

retirar el anillo del precinto de seguridad, si está suelto, antes de utilizar este medicamento.
Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.
Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.
2. Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
3. Hipersensibilidad a sulfonamidas.
4. Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
5. Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico.
6. Rinitis alérgica grave.
7. Acidosis hiperclorémica.
8. Insuficiencia renal grave.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron visión borrosa, irritación y dolor oculares, que ocurrieron aproximadamente del 2% al 7% de los pacientes.

Tabla resumen de reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante ensayos clínicos y vigilancia post-comercialización con BRINZOF-T y con los componentes individuales brinzolamida y timolol. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
Infecciones e infestaciones	No conocida: nasofaringitis[3], faringitis[3], sinusitis[3], rinitis[3]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: recuento disminuido de leucocitos[1] No conocida: recuento disminuido de hematíes[3], cloruro elevado en sangre[3]
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida: anafilaxia[2], shock anafilácitco[1], reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema[2], erupción generalizada y localizada[2], hipersensibilidad[1], urticaria[2], prurito[2]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida: hipoglucemia[2]
Trastornos psiquiátricos	Raras: insomnio[1] No conocida: depresión[1], pérdida de memoria[2], apatía[3], estado de ánimo deprimido[3], libido disminuida[3], pesadillas[2],[3], nerviosismo[3]
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: disgeusia[1] No conocida: isquemia cerebral[2], accidente cerebrovascular[2], síncope[2], incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis[2], somnolencia[3], disfunción motora[3], amnesia[3], alteración de la memoria[3], parestesia[2],[3], temblor[3], hipoestesia[3], ageusia[3], mareo[1], cefalea[1]
Trastornos oculares	Frecuentes: queratitis puntiforme[1], visión borrosa[1], dolor ocular[1], irritación ocular[1]

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
	Poco frecuentes: queratitis[1],[2],[3], ojo seco[1], presencia de tinción de la córnea con tinte vital[1], secreción ocular[1], prurito en el ojo[1], sensación de cuerpo extraño en los ojos[1], hiperemia ocular[1], hiperemia de la conjuntiva[1]. Raras: erosión corneal[1], brote de cámara anterior[1], fotofobia[1], lagrimeo aumentado[1], hiperemia escleral[1], eritema del párpado[1], costra en margen de párpado[1]. No conocida: relación fóvea/papila del nervio óptico aumentada[3], desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración[2], queratopatía[3], defecto del epitelio corneal[3], trastorno del epitelio corneal[3], presión intraocular aumentada[3], depósito en el ojo[3], manchas corneales[3], edema corneal[3], sensibilidad corneal disminuida[2], conjuntivitis[3], meibomitis[3], diplopía[2],[3], deslumbramiento[3], fotopsia3, agudeza visual disminuida[3], alteración visual[1], pterigión[3], molestia ocular[3], queratoconjuntivitis seca[3], hipoestesia del ojo[3], pigmentación de esclerótica[3], quiste subconjuntival[3], deterioro visual[3], hinchazón ocular[3], alergia ocular[3], madarosis[3], trastorno del párpado[3], edema palpebral[1], ptosis[2]
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida: vértigo[3], acúfenos[3]
Trastornos cardíacos	Frecuentes: frecuencia cardiaca disminuida[1] No conocida: parada cardiaca[2], insuficiencia cardiaca[2], insuficiencia cardiaca congestiva[2], bloqueo auriculoventricular[2], sufrimiento cardiorespiratorio[3], angina de pecho[3], bradicardia[2],[3], frecuencia cardiaca irregular[3], arritmia[2],[3], palpitaciones[2],[3], taquicardia[3], frecuencia cardiaca aumentada[3], dolor torácico[2], edema[2]
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: presión arterial disminuida[1] No conocida: hipotensión[2], hipertensión[3], presión arterial aumentada[1], fenómeno de Raynaud[2], frío en pies y manos[2]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: tos[1] Raras: dolor orofaríngeo[1], rinorrea[1] No conocida: broncoespasmo[2] (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea[1], asma[3], epistaxis[1], hiperactividad bronquial[3], irritación de garganta[3], congestión nasal[3], congestión del tracto respiratorio alto[3], goteo postnasal[3], estornudos[3], sequedad nasal[3]
Trastornos gastrointestinales	No conocida: vómitos[2],[3], dolor en la zona superior del abdomen[1], dolor abdominal[2], diarrea[1], boca seca[1], náuseas[1], esofagitis[3], dispepsia[2],[3], molestia abdominal[3], molestia en el estómago[3], movimientos intestinales frecuentes[3], trastorno gastrointestinal[3], hipoestesia oral[3], paraestesia oral[3], flatulencia[3]
Trastornos hepatobiliares	No conocida: anomalías en las pruebas de la función hepática[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida: urticaria[3], erupción maculopapular[3], prurito generalizado[3], tirantez de piel[3], dermatitis[3], alopecia[1], rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis[2], erupción[1], eritema[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida: mialgia[1], espasmos musculares[3], artralgia[3], dolor de espalda[3], dolor en una extremidad[3]
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: presencia de hematuria[1] No conocida: dolor renal[3], polaquiuria[3]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida: disfunción eréctil[3], disfunción sexual[2], libido disminuida[2]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: malestar general[3] No conocida: dolor torácico[1], dolor[3], fatiga[1], astenia[2],[3], malestar torácico[3], sensación de inquietud[3], irritabilidad[3], edema periférico[3], residuo de medicamento[3]

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: potasio elevado en sangre[1], lactato deshidrogenasa elevada en sangre[1]

1 reacciones adversas observadas con BRINZOF-T
2 reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de timolol
3 reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de brinzolamida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Una reacción adversa sistémica notificada con frecuencia durante los ensayos clínicos y asociada al uso con BRINZOF-T fue disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación).
Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye a la brinzolamida. La incidencia de este efecto puede reducirse con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente.

BRINZOF-T contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras la administración oftálmica, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.
Timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con medicamentos betabloqueantes sistémicos. El listado de reacciones adversas incluye las reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos. Las reacciones adversas adicionales relacionadas con el uso individual de los componentes que pueden ocurrir con BRINZOF-T están incluidas en la tabla anterior. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica.

Población pediátrica:
BRINZOF-T no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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 nacional de notificación.

Precauciones y Advertencias:

Efectos sistémicos:
• Brinzolamida y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente bloqueante betaadrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica es inferior a la de la administración sistémica.
• Pacientes tratados con BRINZOF-T pueden presentar reacciones de hipersensibilidad típicas de todos los derivados de sulfonamidas, ya que se absorbe sistémicamente.

Trastornos cardíacos:
En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.
Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares:
Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Hipertiroidismo:
Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular:
Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente en determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Trastornos respiratorios:
En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico. BRINZOF-T se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:
Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Trastornos ácido-base:
BRINZOF-T contiene brinzolamida, una sulfonamida. Con la administración tópica pueden aparecer las mismas reacciones adversas que se atribuyen a sulfonamidas. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este medicamento.

Estado de alerta mental:
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que necesiten alerta mental y/o coordinación física. Puesto que BRINZOF-T se absorbe sistémicamente, estos efectos pueden presentarse tras su administración oftálmica.

Reacciones anafilácticas:
Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con historial de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alergenos pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos alergenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal:
Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:
Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Tratamiento concomitante:
Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes betaadrenérgicos tópicos o de dos inhibidores de la anhidrasa carbónica local.
En pacientes que están recibiendo un inhibidor de anhidrasa carbónica oral y BRINZOF-T, existe potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de BRINZOF-T con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Efectos oculares:
La experiencia con BRINZOF-T en el tratamiento de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario es limitada. En estos pacientes se recomienda precaución y estrecha monitorización de la PIO.
No se ha estudiado la administración de BRINZOF-T en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.
Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

No se ha investigado el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). Específicamente, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal. Esto puede llevar a una descompensación de la córnea y edema, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.
Con una monitorización estricta, se puede utilizar BRINZOF-T mientras se utilicen lentes de contacto.

Cloruro de benzalconio:
BRINZOF-T contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de BRINZOF-T y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarse las lentes.
También se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratitis punteada y/o queratitis ulcerativa tóxica. Se recomienda monitorización estrecha si se utiliza con frecuencia o durante periodos prolongados.

Insuficiencia hepática:
BRINZOF-T se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de BRINZOF-T sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.
La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se dispone de datos adecuados relativos al uso de brinzolamida y timolol oftálmicos en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con brinzolamida han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración sistémica. No debe utilizarse BRINZOF-T durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.
Estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida si se administra BRINZOF-T hasta el parto.

Lactancia:
Se desconoce si brinzolamida oftálmica es excretada en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que tras administración oral de brinzolamida se excreta en la leche materna.
Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes.
Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con BRINZOF-T tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la administración oftálmica de BRINZOF-T sobre la fertilidad humana.
Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol sobre la fertilidad masculina o femenina tras dosis orales. No se prevén efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con el uso de BRINZOF-T.

Interacciones:

No se han realizado estudios fármaco específicos de interacciones con BRINZOF-T.
BRINZOF-T contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado alteraciones ácido-base con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes tratados con BRINZOF-T.
En pacientes tratados con un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y un colirio de brinzolamida, existe un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de colirios que contienen brinzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.
Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, no es probable que se produzca acumulación de brinzolamida. Brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.
Existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos bloqueantes betaadrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanetidina.
Los betabloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia.
El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina. Se recomienda precaución cuando se utilice concomitantemente este medicamento con clonidina.
Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol. Se recomienda precaución.
Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.
Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Sobredosificación:

Los síntomas que se podrían esperar en caso de sobredosis por ingestión accidental de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardiaca y broncoespasmo.
Si se produce una sobredosis con BRINZOF-T colirio, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Debido al desequilibrio electrolítico de la brinzolamida, puede producirse desarrollo de un estado acidótico, y posiblemente efectos sobre el sistema nervioso central. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo. Según estudios realizados, timolol no se dializa fácilmente.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°Cy mantener en su envase original

BRONCATOX

Antitusivo



Bibliografia:

1.Monografía de producto Levodropropizina ,publicado por AEMPS. Agosto 2020.

Descripcion:

BRONCATOX contiene levodropropizina, un agente antitusivo racémico no opioide.

Composición:

Cada 100 mL de Jarabe contiene:
Levodropropizina 0,6 g
Excipientes c.s

Cada 5 mL (1 cucharadita) de Jarabe contiene:
Levodropropizina 30 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 120 ml

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: otros antitusivos, código ATC: R05DB.

La levodropropizina es una molécula de síntesis estereoespecífica que corresponde químicamente a S(-) 3-(4-fenilpiperacin-1-il) propano -1,2-diol. Estructuralmente, la levodropropizina es el isómero levorrotatorio del antitusivo racémico dropropizina.
En comparación con el racemato, la levodropropizina ofrece un menor efecto sedante y mejor perfil de tolerancia.
La levodropropizina no se une a los receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos y opiáceos, pero presenta una cierta afinidad por los receptores histaminérgicos H1 y alfa-adrenérgicos. La levodropropizina también posee una cierta actividad anestésica local en modelos animales.
La levodropropizina es activa contra la tos inducida por una variedad de estímulos químicos y mecánicos en modelos animales. También ha demostrado ser efectiva contra el broncospasmo inducido por histamina, serotonina y bradicinina. La levodropropizina posee efecto protector contra la tos inducida por la inhalación de ácido cítrico en voluntarios sanos, las nebulizaciones con agua destilada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, y por capsaicina en pacientes con asma y/o rinitis alérgicas.
La evidencia disponible indica que el efecto antitusivo se produce, al menos en parte, a nivel periférico mediante la inhibición de las vías aferentes implicadas en la producción del reflejo de la tos. El mecanismo preciso de acción puede ser debido a una interferencia en la liberación de neuropéptidos sensoriales en el tracto

respiratorio. Esta hipótesis es consistente con la observación de que la levodropropizina inhibe la tos inducida por capsaicina en animales y en pacientes alérgicos.
Una acción antagonista sobre el sistema peptidérgico puede también explicar la capacidad de la levodropropizina para inhibir la broncoconstricción inducida por capsaicina en la cobaya y la extravasación de plasma en la tráquea de la rata. Este mismo mecanismo podría explicar también su capacidad para prevenir la hipersensibilidad de las vías aéreas y los cambios inflamatorios asociados, inducidos en modelos animales por la exposición al humo de cigarrillo y al virus parainfluenza de tipo 3.
En pacientes con asma alérgica, la levodropropizina inhibe además la broncoconstricción inducida por nebulizaciones de agua destilada y la inhalación de alérgenos.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:
Tras la administración oral, la biodisponibilidad de la levodropropizina es superior a un 75 %. Se desconoce el posible efecto de los alimentos sobre la absorción del fármaco. Distribución La levodropropizina es rápidamente distribuida al organismo, con un volumen medio de distribución de 3,4 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es pequeña, del 11 % al 14 %.

Metabolización:
La levodropropizina se extensamente metabolizada en el organismo en forma de conjugados de levodropropizina, y para-hidroxilevodropropizina libre y conjugada. Se desconoce la actividad de estos metabolitos. Eliminación La eliminación se produce principalmente por vía renal en forma de producto inalterado y metabolitos (levodropropizina conjugada y para-hidroxilevodropropizina libre y conjugada). La semivida de eliminación es de 2 horas. En 48 horas, la excreción del fármaco y de los metabolitos indicados constituye alrededor del 35 % de la dosis administrada.

Datos preclínicos sobre seguridad:
La toxicidad oral aguda es de 886,5 mg/kg, 1.287 mg/kg y 2.492 mg/kg en la rata, ratón y cobaya respectivamente.
El índice terapéutico en cobaya, calculado como DL50 / DE50 después de la administración oral está comprendida entre 16 y 53 dependiendo del modelo experimental de tos inducida. Los ensayos de toxicidad después de dosis orales repetidas (4-26 semanas) han indicado que 24 mg/kg/día es la dosis sin efectos tóxicos.

Los estudios teratológicos, de reproducción y fertilidad, como los peri y post natal realizados, no revelan efectos tóxicos específicos. Sin embargo, como en estudios toxicológicos realizados en animales se ha observado un ligero descenso en el peso corporal y en el crecimiento a 24 mg/kg y como levodropropizina atraviesa la barrera placentaria en ratas, debería evitarse su uso en mujeres que piensen quedar embarazadas o ya embarazadas porque su seguridad en tal estado no está documentada.
Estudios realizados en rata indican la presencia del fármaco en la leche materna a las 8 horas de ser administrado.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la tos no productiva.

Posología y Administración:

Los antitusígenos son fármacos sintomáticos y sólo deben utilizarse mientras los síntomas persistan. No es aconsejable administrar el medicamento más de 7 días. Si el paciente empeora o los síntomas persisten después de 4 días de tratamiento, se debe interrumpir el mismo y evaluar la situación clínica del paciente.

Adultos y mayores de 12 años:
• 10 ml cada 6-8 horas. No administrar más 3 veces al día.

Población pediátrica:
• Niños menores de 2 años: No deben tomar este medicamento.

• Niños de 2 -6 años: Solo bajo control médico.
• La dosis se calcula en función del peso del paciente administrando 1 mg por kg/toma, cada 6-8 horas. No más de 3 tomas en 24 horas.

La cantidad de medicamento a administrar se indica en la tabla siguiente:

	Kg	ml (3 veces x día)
Niños		
	10-20	2,3
	20-30	5
	30-40	7

Amenos que el médico establezca otra pauta, pero en ningún caso se administrará más de 10 ml, 3 veces al día.

Población de edad avanzada:
La observación de que la farmacocinética de levodropropizina no se altera significativamente en los pacientes de edad avanzada sugiere que en estos no se requerirían ajustes ni modificaciones en la pauta posológica.
En cualquier caso, debido a la evidencia de que la sensibilidad farmacodinámica a varios fármacos se altera en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse la situación clínica del paciente cuando se administra levodropropizina en pacientes de edad avanzada.

En dosis terapéuticas, el inicio de la acción se produce transcurrida 1 hora de la administración y el efecto se mantiene durante horas.

Forma de administración:
Vía oral.
No se deben administrar con comida.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula del producto.
• Pacientes que sufren broncorrea o con la función mucociliar afectada (síndrome de Kartagener, discinesia del cilio bronquial).
• Embarazo y lactancia.
• Niños menores de 2 años.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos y sistemas (MEDRA), usando el siguiente convenio: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (>1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (>1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Fatiga, astenia, torpeza, somnolencia, cefalea, vértigo			
Trastornos oculares					Alteraciones visuales
Trastornos cardiacos		Palpitaciones			Dolor precordial

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, pirosis, dispepsia, diarreas, vómitos y dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alergia cutánea		

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 de Farmacovigilancia que esté vigente en su país.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la administración a pacientes:
• Diabéticos
• Con fallos hepáticos y renales

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento contiene sacarosa, deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno, puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Este medicamento raramente puede causar somnolencia, por lo que es conveniente prevenir a los pacientes que si la notan, no conduzcan ni manejen maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos relativos al uso de levodropropizina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.
No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:
La levodropropizina se excreta en la leche materna. Por este motivo, se desaconseja el uso durante el período de lactancia.

Interacciones:

Con la administración concomitante de fármacos sedantes, en particular en pacientes sensibles, podría producirse un aumento del efecto sedante.

Sobredosificación:

No se han observado efectos secundarios significativos después de administrar el fármaco a la dosis de 240 mg en administración única y a la dosis de 120 mg 3 veces al dia. durante 8 días consecutivos. No se conocen casos de sobredosificación con levodropropizina. En caso de una sobredosis podría preverse taquicardia ligera y transitoria.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

BUXON

Antidepresivo / Antitabáquico



Descripcion:

BUXON contiene anfebutamona, es un agente antidepresivo, que además se utiliza para dejar de fumar

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Anfebutamona Clorhidrato (Bupropión) 150 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Bupropión es un antidepresivo tipo aminoketona, químicamente no relacionado con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros agentes antidepresivos conocidos. La estructura química relativamente sencilla de bupropión, que se asemeja a la del dietilpropion, se traduciría en una buena absorción sistémica tras la administración oral.

En modelos animales predictivos, bupropión ha demostrado tener actividad antidepresiva. También ha demostrado ser farmacológica y bioquímicamente distinto de todos los otros antidepresivos disponibles. Carece de actividad anticolinérgica, no es simpaticomimético, y es por lo menos 10 veces más débil como depresor cardiaco que los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, el mecanismo exacto de acción no está claro, se ha sugerido que su acción implica efectos sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro.

MECANISMO DE ACCIÓN

Bupropión es un inhibidor de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina; no inhibe a la monoamino oxidasa; o la recaptación de serotonina. Si bien el mecanismo de acción del bupropión, al igual que ocurre con otros antidepresivos, es desconocido, se presume que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Estudios en ratas indican que bupropión afecta preferentemente a norepinefrina en las neuronas del locus coeruleus. En los seres humanos, este efecto puede estar mediado por hidroxibupropión que actuaría inhibiendo el transportador de norepinefrina.

El mecanismo de acción de bupropión como coadyuvante para dejar de fumar es desconocido. Se presume que esta acción está mediada por un mecanismo noradrenérgico y/o dopaminérgico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción.
Tras la administración oral, bupropión se absorbe rápidamente obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas, la biodisponibilidad absoluta no ha sido determinada, sin embargo, parece que sólo una pequeña proporción de la droga administrada por vía oral alcanza la circulación sistémica como droga inalterada. La administración junto con los alimentos aumenta la Cmax y AUC de bupropión en un 11% y un 17%, respectivamente, estos cambios no originan efectos clínicamente significativos. Se puede apreciar la respuesta inicial al tratamiento a las 4 semanas en el caso del tratamiento de la depresión y al cabo de 1 a 2 semanas en el caso del tratamiento para dejar de fumar.

Distribución
Bupropion posee una unión a proteínas plasmáticas de un 84%, similar grado de unión presenta el metabolito hidroxibupropión, mientras que el grado de unión a proteínas del metabolito treohidrobupropion es aproximadamente la mitad del observado con bupropion.

Las concentraciones del fármaco en el cerebro son 10 a 25 veces mayores que en el plasma. Posee una vida media de distribución de 3 a 4 horas y un volumen de distribución de 19 a 21 L/kg. El volumen de distribución de bupropion no fue diferente entre los adolescentes fumadores y no fumadores, pero fue significativamente mayor en las mujeres adolescentes que en los varones adolescentes.

Metabolismo
Bupropion se metaboliza extensamente en el hígado. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos: hidroxibupropión, formado por la hidroxilación de bupropión, y los amino-isómeros del alcohol treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, producto de la reducción del grupo carbonilo.

Hallazgos in vitro sugieren que el citocromo P450IIB6 (CYP2B6) es la principal isoenzima implicada en la formación de hidroxibupropión. Se ha demostrado en ratones que hidroxibupropión posee la mitad de la potencia antidepresiva de bupropión, mientras que treohidrobupropion y eritrohidrobupropion son 5 veces menos potentes que bupropion. Esto puede tener alguna importancia clínica ya que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son tanto o más altas que las de bupropión.

Debido a que bupropión se metaboliza ampliamente, existe el potencial de interacciones con otros fármacos, en particular con aquellos agentes que se metabolizan en el citocromo P450IIB6 (CYP2B6) y P450IID6 (CYP2D6).

Tras una dosis única en seres humanos, las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropión son detectables aproximadamente a las 6 horas después de la administración de bupropion. Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropión son aproximadamente 10 veces más altas que las del fármaco original al estado de equilibrio.

El tiempo de vida media de hidroxibupropión es de aproximadamente 20 (± 5) horas, y su AUC al estado de equilibrio es de aproximadamente 17 veces la de bupropión.

Las vidas medias de eliminación de los metabolitos eritrohidrobupropion y treohidrobupropion son más largas, 33 (± 10) y 37 (± 13) horas, respectivamente, y las AUC al estado de equilibrio son 1,5 y 7 veces mayores que la de bupropión, respectivamente.

Excreción
El 87% y 10% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. Sin embargo, la fracción de dosis oral de bupropion que se excreta sin cambios fue de sólo un 0,5%, un hallazgo compatible con el extenso metabolismo hepático que sufre bupropión.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:
Se pueden apreciar diferencias no estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se puede apreciar una mayor variabilidad en algunos parámetros farmacocinéticos de bupropion (AUC, Cmax y Tmax) y sus metabolitos activos (t ½). En pacientes con cirrosis hepática grave, la Cmax y el AUC de bupropion fueron sustancialmente mayores (aproximadamente un 70% más y 3 veces mayor, respectivamente) y el tiempo de vida media promedio de bupropión fue más largo (29 horas en pacientes con cirrosis hepática grave, frente a 19 horas en sujetos sanos). Para el metabolito hidroxibupropión, la Cmax promedio fue de aproximadamente un 69% más baja. Para la

combinación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, la Cmax media fue de aproximadamente un 31% más baja. El AUC aumentó aproximadamente 1.5 veces para hidroxibupropión y alrededor de 2.5 veces para treo / eritrohidrobupropion.

Pacientes con alteraciones renales:
Hay información limitada sobre la farmacocinética de bupropion en pacientes con insuficiencia renal. Una comparación entre sujetos normales y pacientes con insuficiencia renal terminal demostró que el AUC de hidroxibupropión y treohidrobupropion eran un 2,3 y 2.8 veces más altas que en los pacientes con insuficiencia renal.

Al comparar sujetos normales y pacientes con moderada a grave insuficiencia renal (TFG 30,9 ± 10,8 ml / min) se puede apreciar un aumento aproximado en el área bajo la curva de bupropión de 2 veces el valor en sujetos normales. Mientras que los niveles de los metabolitos hidroxibupropión y treo/eritrohidrobupropion fueron similares en los 2 grupos. La eliminación de bupropion y/o sus principales metabolitos puede estar reducida en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con disfunción ventricular izquierda:
Estudios en pacientes con depresión y disfunción ventricular izquierda (antecedentes de ICC o una hipertrofia cardiaca), no evidenciaron ningún efecto sobre la farmacocinética de bupropion o sus metabolitos, en comparación con voluntarios sanos.

Edad:
Los efectos de la edad en la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos no han sido totalmente establecidos, sin embargo distintos estudios no revelan ninguna relación entre la edad (18 a 83 años) y la concentración plasmática de bupropion. Se ha demostrado que el volumen de distribución de bupropión y sus metabolitos en pacientes ancianos fue similar a la de los sujetos jóvenes. Estos datos sugieren que la edad no causa efectos importantes sobre las concentraciones de bupropion, sin embargo, se ha sugerido que los ancianos tienen mayor riesgo de acumulación de bupropion y sus metabolitos.

Género:
Un estudio no reveló diferencias en los parámetros farmacocinéticos de bupropion relacionadas con el sexo.

Fumadores:
Tras la administración oral de una única dosis de 150 mg de bupropion, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la Cmax, la vida media, Tmáx, AUC o clearance de bupropión o sus metabolitos entre fumadores y no fumadores.

Indicaciones:

- Indicado para el tratamiento de la depresión.
- Indicado como coadyuvante en el tratamiento para el abandono del hábito del tabaquismo.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

Tratamiento de la depresión en personas mayores de 18 años.
La dosis habitual para adultos es de 300 mg/día, dividido en 150 mg cada 12 horas. La administración debe comenzar con 150 mg/día, administrado en una dosis única por la mañana. Si la dosis inicial de 150 mg es bien tolerada, puede aumentarse la dosis después del tercer día de tratamiento a 300 mg/día, dividido en dos tomas.

Tratamiento para el abandono del hábito del tabaquismo.
La dosis de 150 mg administrada por vía oral en la mañana durante 3 días, luego aumentar a 150 mg oralmente cada 12 horas (dosis MAX 300 mg/día) durante 7-12 semanas; el tratamiento debe comenzar 1 semana antes de

que el paciente deje de fumar.

Pacientes con daño hepático:
Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con cirrosis hepática. La dosis no debe superar los 150 mg cada dos días.

Pacientes con daño renal:
Bupropion debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (incluidos los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada) se recomienda una reducción en la frecuencia de administración y/o disminuir la dosis.

Contraindicaciones:

Bupropión está contraindicado en pacientes que presenten trastorno convulsivo.
La incidencia de crisis convulsivas relacionadas con bupropion es dependiente de la dosis.

Bupropion está contraindicado en pacientes con bulimia o anorexia nerviosa, debido a que se observó una mayor incidencia de convulsiones en este tipo de pacientes tratados con bupropión.

Bupropion está contraindicado en aquellos pacientes que han suspendido de manera abrupta del consumo de alcohol o tratamiento con sedantes (incluidas las benzodiazepinas).

La administración concomitante de bupropion e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) está contraindicada. Por lo menos deben transcurrir 14 días entre la interrupción de la administración de un inhibidor de la MAO y el inicio del tratamiento con bupropion.

Bupropion está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Estudios de carcinogenicidad han demostrando un aumento de lesiones proliferativas nodulares en el hígado con dosis de 100 mg a 300 mg /kg/día (aproximadamente 2 a 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos), con dosis más bajas no se han demostrado estos efectos. La duda de si estas lesiones pueden ser precursoras de las neoplasias en el hígado o no, se encuentra actualmente sin resolver.

Mutagénesis
Bupropion produjo una respuesta positiva (2 a 3 veces la tasa de mutación en comparación al control) en 2 de 5 cepas en el test de mutagenicidad bacteriana de Ames y un aumento de aberraciones cromosómicas en 1 de 3 estudios citogenéticos in vivo en la médula ósea de ratas.

Deterioro de la fertilidad
Un estudio de fertilidad en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día no reveló evidencia de alteración de la fertilidad.

Abuso y dependencia
Estudios en voluntarios sanos, en sujetos con antecedentes de abuso de drogas y en pacientes depresivos, mostraron un ligero aumento en la actividad motora y agitación/ excitación tras la administración de bupropión.

En una población de personas con experiencia de abuso de drogas, una dosis única de 400 mg de bupropión produjo una leve actividad similar a la actividad de las anfetaminas en comparación con el placebo. Los resultados en los ensayos no pueden predecir con certeza el potencial de abuso de drogas de bupropión. Sin embargo, la evidencia sugiere que la dosis diaria recomendada de bupropión administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce la acción de anfetamina u otro tipo de estimulante. Estudios en roedores y primates se ha demostrado que bupropión presenta algunas acciones farmacológicas comunes a los psico-estimulantes.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento ocurrieron en menos del 1% de los pacientes estudiados con dosis de 300 a 400 mg por día. Las reacciones adversas que produjeron la suspensión de la terapia fueron: prurito, nauseas, agitación y migraña.

Las reacciones adversas comúnmente observadas durante el tratamiento con bupropion son: anorexia, sequedad bucal, sudoración, tinitus, purito; estas reacciones se suscitaron en pacientes tratados con 300 mg de bupropión liberación prolongada por día. Por otra parte son comunes la aparición de dolor abdominal, agitación, ansiedad, mareos, sequedad bucal, insomnio, mialgias, náuseas, palpitaciones, faringitis, sudoración, tinitus y cambios en la frecuencia urinaria con tratamientos de 400 mg por día de bupropión de liberación prolongada.

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas con incidencias mayores al 1 % en pacientes tratados con bupropion de liberación prolongada.

TABLA N° 1: Reacciones adversas producto de los ensayos con bupropion

Reacción adversa	Bupropion de liberación prolongada 300 mg/día (n = 376)	Placebo (n = 385)
Cefalea	26%	23%
Infección	8%	6%
Dolor abdominal	3%	2%
Astenia	2%	2%
Dolor de pecho	3%	1%
Dolor	2%	2%
Fiebre	1%	—
Palpitaciones	2%	2%
Escalofríos	1%	—
migraña	1%	1%
Sofocos	1%	1%
Sequedad de boca	17%	7%
Nausea	13%	8%
Constipación	10%	7%
Diarrea	5%	6%
Anorexia	5%	2%
Vómitos	4%	2%
Disfagia	0%	0%
Mialgia	2%	3%
Artralgia	1%	1%
Artritis	0%	0%
Espasmos musculares	1%	—
Insomnio	11%	6%
Mareos	7%	5%
Agitación	3%	2%
Ansiedad	5%	3%
Tremor	6%	1%
Nerviosismo	5%	3%
Somnolencia	2%	2%
Irritabilidad	3%	2%
Disminución de la memoria	—	1%
Parestesias	1%	1%
Estimulación del SNC	2%	1%
Faringitis	3%	2%
Sinusitis	3%	2%

Reacción adversa	Bupropion de liberación prolongada 300 mg/día (n = 376)	Placebo (n = 385)
Incremento de la tos	1%	2%
Sudoración	6%	2%
Rash	5%	1%
Prurito	2%	2%
Urticaria	2%	0%
Tinitus	6%	2%
Desnaturalización del gusto	2%	-
Visión borrosa o diplopía	3%	2%
Cambios en la frecuencia urinaria	2%	2%
Urgencia urinaria	-	0%
Hemorragia vaginal	0%	-
Infección del tracto urinario	1%	-

Fuente: *Monografía producto original para el principio activo bupropión, publicado por la FDA con fecha 1 de julio del 2009*

Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes tratados con 300 ó 400 mg/día bupropión de liberación prolongada, pero con una frecuencia igual o menor que el grupo placebo, fueron: sueños anormales, lesión accidental, acné, aumento del apetito, dorsalgia, bronquitis, dismenorrea, dispepsia, flatulencia, estado gripal, hipertensión, cervicalgia , rinitis.

Otros eventos adversos han sido reportados tras la administración de bupropión como reacciones adversas poco frecuentes: escalofríos, edema facial, dolor musculo-esquelético dorsal, fotosensibilidad, hipotensión postural, hemorragia cerebral, taquicardia, vasodilatación, función hepática anormal, bruxismo, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, aumento de la salivación, ictericia, úlceras bucales, estomatitis, sed, equimosis, edema, edema periférico, calambres en las piernas, trastornos en la coordinación, disminución de la libido, despersonalización, disforia, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesia, hipertonía, hiperestesia, vértigo, alteraciones visuales, sensación de ojo seco, impotencia, poliuria, y el trastorno de la próstata.

Eventos adversos considerados de rara incidencia son malestar general, síncope, edema de lengua, amnesia, ataxia, hipomanía, broncoespasmo y erupción maculopapular.

Durante la experiencia post comercialización se observó acinesia, agresión, afasia, coma, suicidio, delirio, alucinaciones, disartria, discinesia, distonía, disforia, síndrome extrapiramidal, alucinaciones, hipocinesia, aumento de la libido, reacción maníaca, neuralgia, neuropatía, ideación paranoide, agitación, intento de suicidio, discinesia tardía, neumonía, alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, hirsutismo, hiperglicemia, hipoglicemia, síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia, alteración del TP y/o INR (asociados con complicaciones hemorrágicas o trombóticas, cuando se asoció bupropión junto con warfarina), glucosuria, rigidez muscular, rabdomiolisis, debilidad muscular, artralgias, mialgias, síntomas sugestivos de hipersensibilidad retardada, hipoacusia, diplopía, aumento de la presión intraocular, midriasis, alteraciones en la eyaculación, cistitis, dispareunia, disuria, ginecomastia, menopausia, erección dolorosa, salpingitis, incontinencia urinaria, retención urinaria, vaginitis, bloqueo AV completo, extrasístoles, hipotensión, hipertensión, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, colitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de las encías, hepatitis, perforación intestinal, daño al hígado, pancreatitis y úlcera estomacal.

Precauciones y Advertencias:

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4.400 niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años, se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimiento de ideas suicidas; se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o a quienes estén a cargo de los pacientes para reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por si mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con desorden depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos, los estudios controlados contra placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años de edad e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 295 estudios de corto plazo (2 meses promedio) con 11 antidepresivos en mas de 77,000 pacientes) en adultos con desorden depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos, hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, sin embargo se observó una tendencia hacía el incremento de dicho riesgo en los adultos mas jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo desorden depresivo mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con el placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etarios y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

Tabla 1: *Diferencia en número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes adultos tratados con antidepresivos*

Rango de edad	Incremento de suicidabilidad; drogas versus placebo
< 18 años	14 casos adicionales
18 – 24 años	5 casos adicionales
25 – 64 años	1 caso menos
> 65 años	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos suicidios en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del rol del antidepresivo en dichos suicidios.

Graves eventos neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, ideación suicida, intento de suicidio, suicidio, delirio, alucinaciones, psicosis, problemas de concentración, paranoia y confusión, se han notificado en pacientes tratados con bupropion. En algunos casos estos síntomas desaparecieron al reducir la dosis y/o retirar el medicamento. Algunos de estos casos se han visto complicados debido a síntomas de abstinencia por nicotina en los pacientes que dejaron de fumar. El estado depresivo puede ser un síntoma de abstinencia a nicotina.

Rara vez la ideación suicida, se ha reportado en fumadores que intentan dejar de fumar. Sin embargo, algunos de estos síntomas también han ocurrido en pacientes tratados con bupropion que continuaban fumando.

Todos los pacientes tratados con bupropión, que están dejando el hábito de fumar, deben ser observados con el fin de detectar posibles síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo cambios en el comportamiento, hostilidad, agitación, depresión, y otros eventos relacionados como cambios en la manera de pensar, cambios en la conducta o el intento suicida. Estos síntomas, así como el empeoramiento de alguna enfermedad psiquiátrica pre-existente y los pensamientos suicidas, se han notificado en algunos pacientes que estaban en tratamiento para dejar de fumar tomando bupropión. La mayoría de los síntomas informados fueron durante el tratamiento con bupropion, pero algunos fueron después de la suspensión del tratamiento.

Los beneficios para la salud al dejar de fumar son inmediatos y sustanciales, de manera que los riesgos del uso de bupropión para dejar de fumar deben ser sopesados frente a los beneficios de su uso. Bupropión ha demostrado aumentar la probabilidad de abstinencia de fumar en comparación con placebo.

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Los antidepresivos pueden precipitar episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar durante la fase depresiva de la enfermedad y puede activar la psicosis latente en pacientes susceptibles. El tratamiento con bupropión puede implicar riesgos similares. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de algún trastorno bipolar.

Se ha asociado la administración de bupropión con la aparición de convulsiones en relación dosis dependiente. El riesgo de convulsiones también está relacionado con los factores de riesgo que presente el paciente (historia de trauma encéfalo craneano o convulsiones previas, tumor del sistema nervioso central o cirrosis hepática severa), la realidad clínica del paciente (abuso de alcohol o sedantes incluidas las benzodiazepinas, la adicción a los opiáceos, cocaína o estimulantes, el uso de estimulantes y anorexígenos OTC, pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina.) y los tratamientos concomitantes que posee el paciente (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides). Estos factores deben ser considerados al momento de iniciar el tratamiento con bupropión en los pacientes. Bupropion deberá ser interrumpido y no se reiniciara la terapia en aquellos pacientes que hayan experimentado una crisis convulsiva durante el tratamiento con bupropión.

Los pacientes pueden experimentar agitación, ansiedad e insomnio producto del tratamiento con bupropión. Los pacientes pueden experimentar ganancia o pérdida de peso durante el tratamiento.

Raros casos de reacciones anafilácticas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson se han reportado tras la administración de bupropión, estas reacciones se caracterizan por la aparición de síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea. El paciente deberá dejar el tratamiento con bupropión y consultar a un médico si llega a experimentar reacciones alérgicas o anafilácticas durante el tratamiento (por ejemplo, erupción cutánea, prurito, urticaria, dolor de pecho, edema o dificultad para respirar. Artralgias, mialgias y fiebre con erupciones cutáneas son otros síntomas de hipersensibilidad tardía que han sido reportados tras la administración de bupropión).

Se han informado casos de hipertensión, algunos graves que requirieron tratamiento de emergencia, en pacientes tratados con bupropión o con combinaciones terapéuticas de reemplazo de nicotina. Estos eventos se han observado en pacientes con y sin evidencia de hipertensión arterial preexistente.

Se debe administrar con precaución a pacientes con historial reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardiaca inestable, bupropión se ha asociado con un aumento de la presión arterial en posición supina, en

pacientes con ICC.

Usar con precaución en pacientes con cirrosis hepática (incluidos los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada) o insuficiencia hepática. En estos pacientes, se sugiere reducción de la frecuencia de administración y/o una disminución en la dosis.

Bupropión debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal; una reducción en la frecuencia de administración y/o una disminución de la dosis debe considerarse; ya que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en mayor medida de lo habitual producto de la insuficiencia renal. El paciente debe ser monitorizado estrechamente, para identificar los posibles efectos adversos producto de los altos niveles de la droga o de sus metabolitos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo Categoría C. Estudios en animales no muestran evidencia clara de actividad teratogénica tras la administración de bupropión en distintas especies de animales; sin embargo, en conejos se aprecia un ligero aumento de malformaciones fetales y variaciones óseas.
En mujeres que se encuentran en el tercer trimestre de gestación, el uso de bupropión incrementa en 6 veces el riesgo natural de que el recién nacido sufra de hipertensión pulmonar persistente.
El uso de bupropión durante el embarazo sólo se justifica si los beneficios potenciales de la terapia justifican los posibles riesgos que corre el feto.

Lactancia: Bupropion y sus principales metabolitos se distribuyen en la leche materna, por ende se recomienda no utilizar en mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

Bupropion se metaboliza principalmente a hidroxibupropión por la isoenzima CYP2B6. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los fármacos que son inhibidores de la isoenzima CYP2B6 (orfenadrina, tiotepa, y ciclofosfamida), aumenten los niveles séricos de bupropion. Nelfinavir, ritonavir y efavirenz inhiben la hidroxilación de bupropión e incrementan los niveles plasmáticos de bupropión.

Tras la administración oral de bupropion con cimetidina, aumentaron un 16% y un 32% el AUC y la C max, respectivamente, de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion.

Si bien no se ha estudiado sistemáticamente, ciertos fármacos pueden inducir el metabolismo de bupropión (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), disminuyendo la efectividad de la terapia con bupropión.

Muchas drogas, incluyendo la mayoría de los antidepresivos (ISRS, tricíclicos), beta-bloqueadores, antiarrítmicos, y los antipsicóticos son metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Aunque bupropión no se metaboliza por esta isoenzima, bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de la isoenzima CYP2D6 in vitro. Podría producirse una elevación de los niveles séricos de los medicamentos administrados concomitantemente con bupropión y que sean metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Por lo tanto, la administración concomitante de bupropión con fármacos que son metabolizados por esta vía, incluyendo ciertos antidepresivos (nortriptilina, imipramina, desipramina, paroxetina, fluoxetina, sertralina), antipsicóticos (haloperidol, risperidona, tioridazina), beta-bloqueadores (metoprolol), y antiarrítmicos Tipo 1c (propafenona, flecainida), debe abordarse con precaución y si se debe iniciar tratamientos con estos medicamentos, concomitante mente con bupropión, esto debe ser a la dosis más baja posible.

La toxicidad aguda de bupropion es realzada por la administración concomitante con algún inhibidor de la MAO.

Se han notificado casos raros de eventos adversos neuropsiquiátricos o reducción de la tolerancia al alcohol en pacientes que consumían alcohol concomitantemente con el tratamiento con bupropión. El consumo de alcohol durante el tratamiento debe reducirse al mínimo o evitarse.

Limitada información clínica sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes

que reciben tratamiento con bupropión en forma concomitante con levodopa o amantadina. Se debe tener precaución al administrar bupropión a pacientes que reciban tratamiento concurrente con levodopa o amantadina.

Sobredosificación:

Sobredosis de hasta 30 gramos o más de bupropion han sido reportadas. Se informaron convulsiones en aproximadamente un tercio de los casos. Reacciones graves comunicadas de sobredosis de bupropion incluyen alucinaciones, pérdida de conciencia, taquicardia sinusal, y cambios en el ECG, como trastornos de la conducción (incluyendo prolongación del complejo QRS) o arritmias.

Fiebre, rigidez muscular, rabdomiolisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria se ha informado cuando bupropión era parte de una sobredosis de múltiples drogas.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, las muertes asociadas con sobredosis de bupropion sólo han sido reportadas en pacientes que han ingerido grandes dosis de la droga. Múltiples convulsiones no controladas, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco se notificaron antes de la muerte de estos pacientes.

Tratamiento:
El manejo de la sobredosificación consiste en garantizar una adecuada oxigenación y ventilación, monitorización del ritmo cardíaco, los signos vitales y el EEG; se recomienda tomar todas las medidas de apoyo y realizar el tratamiento sintomático de la sobredosificación. La inducción a emesis no es recomendable.

Se debe administrar carbón activado. No hay datos sobre el uso de la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión o la transfusión en el manejo de las sobredosis de bupropión. No hay antídoto específico para la sobredosis con bupropión.

Basado en estudios animales, las convulsiones pueden tratarse con la administración de benzodiazepinas por vía intravenosa y otras medidas de apoyo, según corresponda.

Al manejar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que haya sido originada por múltiples medicamentos.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

CALDEVAL

Suplemento de vitaminas y minerales



Descripcion:

CALDEVAL contiene calcio asociado a vitamina D

Composición:

Cada comprimido de CALDEVAL contiene:
Carbonato de calcio: 1250 mg
(Equivalente a 500 mg de Calcio)
Colecalciferol: 400 UI
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase blister por 30 y 60 comprimidos masticables

Propiedades Farmacológicas:

Nuestro cuerpo contiene aproximadamente 1 a 1,5 kg de Calcio, 99% se almacena en los huesos y dientes. El remanente se distribuye a través del cuerpo en el torrente sanguíneo y en los fluidos extracelulares.

El Calcio desempeña importantes funciones fisiológicas; es el elemento esencial para la integridad funcional de los sistemas nervioso, esquelético y muscular. Interviene en la función cardíaca normal, renal, respiración, coagulación sanguínea, y en la permeabilidad capilar y de la membrana celular. Ayuda a regular la liberación y almacenamiento de neurotransmisores y hormonas; la captación y unión de aminoácidos; y la secreción de gastrina.

El Calcio del hueso está en constante intercambio con el plasmático. Cuando existe un trastorno en el equilibrio del Calcio, por una deficiencia de la dieta u otras causas, las reservas de Calcio en el hueso pueden depletarse para cubrir las necesidades agudas del organismo. El Calcio ionizado es la forma fisiológicamente activa.

Las sales de Calcio se emplean por vía oral como terapia dietética suplementaria, en aquellas personas que no ingieren suficiente Calcio en su dieta habitual. Estas normalmente incluyen mujeres embarazadas, mujeres en períodos próximos a la menopausia y en ancianos. El déficit de calcio se asocia con trastornos neuromusculares y con la desmineralización ósea.

Además de las funciones citadas, el Calcio ayuda a la absorción de muchos nutrientes especialmente vitamina B_{12}.

En general, de las sales de Calcio disponibles interesa principalmente la cantidad de Calcio que entrega y se absorbe.

Colecalciferol (vitamina D3) y/o ergocalciferol (vitamina D2) constituyen lo que se conoce biológica y comercialmente como "vitamina D", ambos compuestos son equivalentes en potencia y sufren las mismas conversiones metabólicas, no existe diferencias clínicas entre ellas. Vitamina D regula el metabolismo del calcio y fosfato manteniéndolos en niveles normales por medio de un aumento en la absorción de fosfato y calcio a nivel intestinal, movilización de calcio desde el hueso y una reducción de la excreción renal de estos. Un déficit grave de Vitamina D puede producir raquitismo u osteomalacia.

El colecalciferol es producido naturalmente por la irradiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol, provitamina que se encuentra en la piel, o por irradiación de los alimentos; ergocalciferol se obtiene por la irradiación de ergosterol, esterol que se encuentra en hongos y levaduras. Una vez absorbido colecalciferol requiere activación metabólica. La vitamina circulante sufre una hidroxilación en el hígado formando el 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol), que es el metabolito predominante en la circulación, sufre una hidroxilación más en el riñón (en respuesta a la necesidad de fósforo y calcio) formando el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). Calcifediol posee una actividad intrínseca, sin embargo calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D, con lo que respecta a la iniciación del transporte intestinal de calcio y fosfato; y la movilización de calcio de los huesos. Calcitriol se une a un receptor citosólico de la célula blanco, y luego este interacciona con el DNA ya sea para estimular o inhibir la transcripción génica. Junto con la hormona paratiroides el calcitriol regula el transporte del ión calcio desde el hueso al líquido extracelular, efectuando la homeostasis del calcio en ese líquido.

Calcitriol puede prevenir la fosfaturia mediante la inhibición de la secreción de la hormona paratiroidea. La conversión a calcitriol es estimulada por la hormona paratiroidea, así como por la disminución en los niveles de fosfato sérico. Una reducción en la conversión renal de calcifediol a calcitriol lleva a una alteración en la homeostasis de calcio y osteodistrofia en uremia.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Vitamina D.

Absorción:
La vitamina parece ser bien absorbida después de las dosis orales, y posiblemente más eficientemente que ergocalciferol, ambas se absorben en el intestino delgado, y la bilis es esencial para el proceso de absorción (principalmente de ácido deoxicólico). La absorción se altera en presencia de la disfunción biliar o hepática o síndromes de mala absorción de grasa.

Distribución:
Colecalciferol se une ampliamente a proteínas plasmáticas, enlazándose preferentemente a una alfa-globulina. Se distribuye ampliamente a los tejidos. Colecalciferol y ergocalciferol son transportados y almacenados en el hígado, tejido adiposo y tejido muscular.

Metabolismo:
Posee un extenso metabolismo hepático. Colecalciferol y ergocalciferol son inactivos hasta la conversión metabólica. En primer lugar, sufren hidroxilación en el hígado a través de la enzima vitamina D 25-hidroxilasa dando como resultado el 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol); el subsiguiente metabolismo de calcifediol se produce en el riñón.

A raíz de la circulación enterohepática, calcifediol (formado a partir de la vitamina D en el hígado) sufre una 1-alfa hidroxilación renal, sitio donde también tiene un extenso metabolismo, dando como resultado el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) reacción mediada a través de la calcifediol-1-alfa hidroxilasa, sistema asociado a las mitocondrias en los tubulos. La actividad de la alfa 1-hidroxilasa es mayor en presencia de deficiencia de calcio en la dieta, vitamina D y fosfato; y es estimulado por la hormona paratiroidea y estrógeno. Hidroxilaciones renales adicionales de calcitriol dando 1, 24,25-trihidroxicolecalciferol y 24,25-dihidroxicolecalciferol pueden ocurrir.

Excreción:
Colecalciferol posee un tiempo de vida media de 19 a 48 horas, ergocalciferol presenta un tiempo de vida media de 19 días.

La excreción renal de la vitamina D es mínima, sólo un pequeño porcentaje de una dosis de colecalciferol o ergocalciferol se excreta en la orina. Se elimina extensamente a través de la bilis; tanto colecalciferol/ergocalciferol como sus metabolitos son objeto de una amplia circulación enterohepática

Calcio

Las concentraciones terapéuticas normales de Calcio para un adulto sano van entre 8.8 y los 10.3 mg/dL.

Absorción:
La biodisponibilidad oral de calcio va entre un 4% a un 45%. El porcentaje de absorción de Calcio depende de la sal de Calcio, la dosis, presencia de ácido clorhídrico y presencia de Vitamina D activada. La absorción dependiente de calcio de la vitamina D activa tiene lugar en el duodeno proximal por medio de difusión facilitada. La absorción de carbonato de calcio es entre un 10% a un 30% mayor, cuando se administra junto a alimentos. Dietas que contengan fitatos y oxalatos disminuyen la absorción de calcio. La absorción de calcio es menor con una dieta baja en proteínas que con una dieta alta en proteínas

Distribución:
Luego de la absorción el Calcio primero entra al fluido extracelular y es rápidamente incorporado al tejido esquelético. La unión a proteínas plasmáticas es alrededor de 45%. Se distribuye un 99% en los huesos y un 1% en el fluido extracelular e intracelular.

Excreción:
El clearance renal es de 50 a 300 mg/día. En la insuficiencia renal, la excreción de Calcio disminuye cuando decrece la velocidad de filtración. Sin embargo en acidosis renal, la excreción de calcio puede aumentar. El Calcio se excreta principalmente por las heces como Calcio no absorbido y como calcio endógeno en células intestinales desprendidas y por medio de secreciones biliares y de mucosas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:
Vitamina D: Se carece de datos farmacocinéticos. Sin embargo, la absorción intestinal puede verse muy alterada, la conversión a calcifediol también puede reducirse significativamente, por lo que son necesarias dosis mayores.

Pacientes con alteraciones renales:
Vitamina D: Aunque sólo pequeñas cantidades de una dosis de vitamina D se recuperan en la orina, la conversión metabólica a calcitriol se reduce, por lo que generalmente dosis más altas se requiere en la mayoría de las condiciones.

Calcio: En pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina inferior a 25 mililitros / minuto, puede ser necesario realizar ajustes de dosis dependiendo de los niveles de calcio sérico. Puede ser necesario reducir la dosis de calcio durante la hemodiálisis crónica debido a la posibilidad de desarrollar hipercalcemia.

Pacientes geriátricos:
Calcio: Los ancianos deben recibir 800 unidades de vitamina D al día para la profilaxis de la osteoporosis. Las pacientes postmenopáusicas deben recibir 1.500 mg / día de calcio elemental.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de los estados carenciales de calcio que cursan con déficit de vitamina D. Indicado como estimulante de los procesos de consolidación de fracturas.

USOS: Osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, en todas sus formas, hipocalcemia asociada con hipoparatiroidismo. Lactancia, embarazo, desmineralización pre y post menopáusica y vejez.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Comprimidos de agradable sabor, para disolver en la boca, o bien pueden fraccionarse e ingerir con 1 vaso de

agua.

Dosis usual adultos:
1 a 2 comprimidos al día, uno en la mañana y otro en la tarde.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formula, o pacientes con hipersensibilidad a los metabolitos de la vitamina D (por ejemplo, el calcitriol, calcifediol, alfacalcidol, calcipotriol).

No administrar a pacientes con hipercalcemia, (posible exacerbación con mayor toxicidad), pacientes con hipervitaminosis D (posible empeoramiento de la condición), pacientes con metástasis ósea, mieloma, y otras alteraciones óseas malignas, sarcoidosis, hiperparatiroidismo primario, hipercalciuria severa, síndrome de mala absorción.

No administrar a pacientes con insuficiencia renal grave, osteoporosis debida a inmovilización prolongada, litiasis cálcica, nefrocalcinosis y calcificaciones tisulares.

Reacciones Adversas:

Náusea, vómitos, estreñimiento, poliuria, polidipsia y nocturia se han reportado como efectos adversos producto de la terapia con vitamina D.

Puede ocurrir toxicidad por vitamina D, lo que incluye nefrocalcinosis / insuficiencia renal, hipertensión y psicosis con el uso prolongado de colecalciferol, las dosis relativamente bajas pueden producir toxicidad en los lactantes y los niños hipersensibles. Hipervitaminosis D es reversible tras la interrupción del tratamiento a menos que el daño renal sea grave.

La toxicidad de vitamina D asociada a la aparición de hipercalcemia puede ser fácilmente reconocida. Los síntomas iniciales relacionados con la hipercalcemia incluyen diarrea, estreñimiento (principalmente en niños y adolescentes), náuseas, vómitos, anorexia, poliuria, polidipsia, nicturia, debilidad / fatiga, dolor de cabeza y alteraciones mentales. Manifestaciones crónicas incluyen proteinuria e insuficiencia renal; calcificación de los tejidos en los riñones, el corazón, los vasos, y la piel, hipertensión y, posiblemente, arritmias, junto con el empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, pancreatitis, y la sintomatología psicótica.

Puede producirse en mujeres menopáusicas la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), tras la administración de la vitamina.

En los pacientes con hipotiroidismo, la ingestión de grandes cantidades de sales de calcio puede dar lugar a hipercalcemia. La hipercalcemia puede conducir al depósito de Calcio en la conjuntiva y córnea.

La administración de calcio puede causar irritación gastrointestinal. El estreñimiento es uno de los efectos secundarios más comunes asociados con la administración de calcio.

Precauciones y Advertencias:

La administración de distintas sales de calcio puede causar irritación gastrointestinal. El uso de suplementos de calcio/vitamina D o diuréticos tiazídicos; de manera concomitante con este medicamento aumento del riesgo de hipercalcemia.

Debe administrarse con precaución a pacientes que reciben tratamiento con digitalices (digoxina), existe un riesgo potencial en estos pacientes de desarrollar arritmias cardíacas asociadas con hipercalcemia.

En los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal, existe el riesgo de desarrollar hipercalcemia si se administra con las comidas. Puede producirse hipercalcemia de manera aguda o crónica, la vigilancia de los

niveles plasmáticos es necesaria, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento pueden ser necesarias.

Administrar con precaución medicamentos que contengan vitamina D a pacientes con arteriosclerosis, trastornos cardíacos, ya que en estos pacientes se puede producir una exacerbación potencial de los efectos relacionados con la persistencia de la hipercalcemia durante el uso terapéutico.

Pacientes con hiperlipidemia, pueden experimentar una potencial elevación del LDL, tras la administración de vitamina D. Pacientes con hiperfosfatemia presentan riesgo de calcificación metastásica; se deben normalizar los niveles de fosfato antes iniciar la terapia con vitamina D.

Administre con precaución a pacientes con enfermedad hepática, ya que estos pacientes pueden sufrir alteraciones de la absorción de vitamina D. Precaución en pacientes con insuficiencia renal, el uso de vitamina D puede exacerbar de los efectos relacionados con la hipercalcemia durante el uso terapéutico.

Se debe tener precaución con los pacientes con antecedentes de cálculos urinarios, o hipercalciuria leve. En caso de ser necesario se reducirá la dosis de calcio o se interrumpirá el tratamiento.

El exceso de vitamina D puede conducir a hipervitaminosis D manifestada por hipercalcemia.

En Pacientes con osteodistrofia renal u otras condiciones que requieren altas dosis de vitamina D se recomienda emplear los metabolitos de la vitamina D, como el calcitriol.

Si además de este medicamento se requiere la administración de suplementos de hierro, estos deben administrarse a diferentes tiempos.

Este medicamento no es recomendado para niños menores de 12 años.

Embarazo y Lactancia:

Durante el embarazo y la lactancia, los requerimientos de calcio y vitamina D aumentan, estos deben tratar de suplirse obteniéndose los elementos desde otras fuentes.

Embarazo: Las pruebas disponibles no son concluyentes o son inadecuadas para determinar el riesgo fetal asociado a la administración de calcio y vitamina D durante el embarazo.
Durante el embarazo la ingesta diaria no debe exceder los 1500 mg de calcio y 600 UI de vitamina D.
La sobredosis de vitamina D ha mostrado efectos teratogénicos en animales preñados. Sin embargo, no se cuenta con estudios de este producto en mujeres embarazadas ni nodrizas. En humanos, la hipercalcemia prolongada puede producir en el recién nacido retardo físico o mental, estenosis aortica y retinopatía. Este medicamento debe ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son concluyentes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza calcio durante la lactancia. La evidencia muestra que vitamina D posee un riesgo mínimo para el infante cuando es usado durante la lactancia. Sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico con calcio contra los riesgos antes de recetar este medicamento durante la lactancia.
El calcio se excreta en la leche materna en cantidades significativas, mientras que la vitamina D en cantidades mínimas. Los efectos adversos en los lactantes, como resultado, no han sido reportados. No se sabe si el calcio afecta la cantidad o la composición de la leche materna.

Interacciones:

Alendronato: El Calcio disminuye la absorción de Alendronato. Se recomienda dejar un periodo mínimo de 4 horas para su administración, tras administrar el calcio.

Tetraciclinas : Disminuye la efectividad de la tetraciclina ya que altera su absorción. Separar la toma de ambos medicamentos entre 1 a 2 horas.

Fluoroquinolonas, Quinolonas: Pueden formar quelatos con el Calcio, lo que genera una disminución en la biodisponibilidad del antibiótico. Tomar Caldeval 3 horas después que el antibiótico.

Glucósidos Cardíacos: El Calcio y la Vitamina D aumentan el efecto de los glucósidos cardíacos en el corazón y puede precipitar arritmias. Es necesaria supervisión médica estricta, y si es necesario monitorizar los niveles de calcio y un ECG.

Aceite Mineral, Orlistat: Interfiere en la absorción de Vitamina D.

Anticonvulsivantes y Barbitúricos: Pueden acelerar la metabolización de la Vitamina D, reduciendo su eficacia.

Diuréticos Tiazídicos: Como Hidroclorotiazida, disminuye la excreción renal de Calcio, provocando hipercalcemia. En pacientes con hipoparatiroidismo la administración de vitamina D puede provocar hipercalcemia, debida probablemente a la liberación aumentada de calcio desde los huesos.

Fenobarbital o Fenitoína: La administración concomitante de estad drogas u otras que induzcan enzimas hepáticas, puede aumentar el metabolismo de la Vitamina D para inactivar los metabolitos.

Glucocorticoides: Disminuyen los efectos de la Vitamina D.

Calcitonina: El uso de suplementos de calcio puede antagonizar el efecto de la calcitonina en el tratamiento de la hipercalemia.

Estrógenos: Pueden incrementar la absorción de calcio lo cual resulta beneficioso en el tratamiento de osteoporosis post-menopáusica y algunos alimentos (por ejemplo aquellos que contienen acido oxálico (espinacas), fosfato o ácido fítico (cereales integrales)) pueden disminuir la absorción de calcio.

La administración concomitante de calcio con aspirina, atazanavir, tipranavir, atenolol, propranolol, bismuto, ceftidoren, eltrombopag, hiosciamina, hierro, itraconazol, ketoconazol, lansoprazol, levotiroxina, sucralfato y ticlopidina disminuye las concentraciones plasmáticas del medicamento concomitante, lo que conlleva una disminución de la efectividad de la terapia adjunta.

Este medicamento puede disminuir el efecto de medicamentos antihipertensivos como nifedipino, nitrendipino, verapamilo.

Sobredosificación:

La consecuencia más seria de una intoxicación aguda o crónica es la hipercalcemia debida a la toxicidad de vitamina D. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, poliuria, anorexia, debilidad, apatía, sed y constipación. Una sobredosis crónica puede llevar a calcificación vascular y orgánica como resultado de la hipercalcemia.

Tratamiento:
Interrumpa totalmente la ingesta de calcio y vitamina D. El paciente debe ser rehidratado.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

CEFIRAX SAVAL

Antibiótico



Descripcion:

CEFIRAX contiene cefpodoximo, una cefalosporina semisintética de tercera generación.

Composición:

CEFIRAX SAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Cefpodoxima (como proxetilo) 200 mg
Excipientes (c.s.): Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

CEFIRAX SAVAL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5 mL CON SOLVENTE
Cada 5 mL de suspensión reconstituida contienen:
Cefpodoxima (como proxetilo) 100 mg
Excipientes (c.s.): Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 10 y 20 comprimidos recubiertos
Suspensión: Envase de 75 mL

Propiedades Farmacológicas:

Este medicamento corresponde a un antibiótico. Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones virales como la gripe (influenza) o el resfrío.

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: antibiótico -lactámico, cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD 13

Mecanismo de acción:
Al igual que otros fármacos -lactámicos, la cefpodoxima ejerce actividad antibacteriana al unirse a ciertas enzimas sintéticas de la pared celular bacteriana, concretamente las proteínas de unión a la penicilina, e inhibir su acción. Esto provoca la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), lo que provoca la lisis y muerte celular bacteriana.

Mecanismos de resistencia:
La resistencia bacteriana a la cefpodoxima puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

• hidrólisis por betalactamasas. La cefpodoxima puede ser hidrolizada eficazmente por ciertas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y por la enzima codificada cromosómicamente (AmpC), que puede ser inducida o desreprimida de forma estable en ciertas especies bacterianas gramnegativas aeróbicas.
• reducción de la afinidad de las proteínas transportadoras de penicilina por la cefpodoxima.

• impermeabilidad de la membrana externa, que restringe el acceso de la cefpodoxima a las proteínas transportadoras de penicilina en organismos gramnegativos.
• bombas de eflujo de fármacos.

Puntos de corte:
Según el NCCLS (Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico), se han definido los siguientes puntos de corte para la cefpodoxima:
• Enterobacteriaceae y Staphylococcus spp.: ≤ 2 µg/ml susceptible, 4 µg/ml intermedio, ≥ 8 µg/ml resistente.
• Haemophilus spp.: ≤ 2 µg/ml susceptible
• Neisseria gonorrhoeae: ≤ 0,5 µg/ml susceptible
• Streptococcus pneumoniae: ≤ 0,5 µg/ml susceptible, 1 µg/ml intermedio, ≥ 2 µg/ml resistente
• Otros estreptococos susceptibles a la penicilina (CMI90 ≤ 0,12 µg/ml) pueden considerarse susceptibles a la cefpodoxima.

Susceptibilidad:
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es conveniente contar con información local sobre la resistencia, especialmente al tratar infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento especializado cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Especies comúnmente susceptibles

Aerobios, Gram positivos:
Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina)
Estafilococos coagulasa negativos (sensibles a la meticilina)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobios, Gram negativos:
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Especies de Klebsiella
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus rettgeri

Anaerobios:
Especies de Peptococcus
Especies de Peptostreptococcus

Especies para las que la resistencia puede ser un problema:
Especies de Acinetobacter
Especies de Citrobacter
Especies de Enterobacter
Morganella morganii

Resistentes:
Bacteroides fragilis
Clostridium difficile
Enterococos
Listeria monocytogenes
Proteus vulgaris
Especies de Pseudomonas
Especies de Serratia

Propiedades farmacocinéticas

La cefpodoxima proxetilo se absorbe en el intestino y se hidroliza a su metabolito activo, cefpodoxima. Cuando se administra cefpodoxima proxetilo por vía oral a sujetos en ayunas en forma de comprimidos equivalentes a 100 mg de cefpodoxima, se absorbe el 51,1%, y la absorción aumenta con la ingesta de alimentos. El volumen de distribución es de 32,3 L y los niveles máximos de cefpodoxima se alcanzan de 2 a 3 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima es de 1,2 mg/L y 2,5 mg/L tras dosis de 100 mg y 200 mg, respectivamente.
Tras la administración de 100 mg y 200 mg dos veces al día durante 14,5 días, los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de cefpodoxima se mantienen inalterados.

Unión de cefpodoxima a proteínas séricas, 40% principalmente a albúmina. Esta unión es de tipo no saturable.

Se pueden alcanzar concentraciones de cefpodoxima superiores a los niveles inhibitorios mínimos (CMI) para patógenos comunes en el parénquima pulmonar, la mucosa bronquial, el líquido pleural, las amígdalas, el líquido intersticial y el tejido prostático.

Estudios en voluntarios sanos muestran que las concentraciones medias de cefpodoxima en el eyaculado total 6-12 horas después de la administración de una dosis única de 200 mg son superiores a la CMI90 de N. gonorrhoeae.

Dado que la mayor parte de la cefpodoxima se elimina por la orina, su concentración es elevada. (Las concentraciones en las fracciones de 0-4, 4-8 y 8-12 horas tras una dosis única superan la CMI90 de los patógenos urinarios comunes). También se observa una buena difusión de la cefpodoxima en el tejido renal, con concentraciones superiores a la CMI90 de los patógenos urinarios comunes entre 3 y 12 horas tras la administración de una dosis única de 200 mg (1,6-3,1 µg/g). Las concentraciones de cefpodoxima en los tejidos medular y cortical son similares.

La principal vía de excreción es renal, el 80% se excreta inalterado en la orina con una vida media de eliminación de aproximadamente 2,4 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales en niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron las siguientes:

Toxicidad aguda:
La dosis letal media en ratones y ratas fue superior a 8 g/kg y 4 g/kg de peso corporal, respectivamente. En ratas Fisher, dosis de 1 g/kg de peso corporal o superiores influyeron en la consistencia de las heces y el aumento de peso. Dosis únicas de 800 mg/kg de peso corporal no resultaron tóxicas en perros.

Toxicidad por dosis repetidas:
Se realizaron estudios de toxicidad crónica durante 12 meses en ratas y 6 meses en perros. Las dosis diarias máximas (1000 mg/kg de peso corporal por vía oral en ratas y 400 mg/kg por vía oral en perros) fueron considerablemente superiores a las dosis terapéuticas recomendadas (3-8 mg/kg de peso corporal). No se observó mortalidad en ratas que recibieron 250, 500 o 1000 mg/kg durante 12 meses. Solo con 1000 mg/kg se observaron efectos en el tracto gastrointestinal, heces blandas y dilatación del ciego. Los efectos secundarios intestinales, que fueron más pronunciados en ratas Fisher, se deben a la alteración de la flora intestinal causada por el pronunciado efecto antibacteriano de la cefpodoxima. La administración diaria de 0, 25, 100 y 400 mg/kg de peso corporal a perros no reveló mortalidad. Se detectó cefpodoxima inalterada en las heces.

Toxicidad reproductiva:
Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no han revelado signos de potencial teratogénico. La cefpodoxima no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la toxicidad peri/postnatal en ratas. La cefpodoxima o sus metabolitos atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna de ratas. No se dispone de experiencia sobre el uso de cefpodoxima durante el embarazo y la lactancia en humanos.

Mutagenicidad:
Las pruebas exhaustivas de mutagenicidad realizadas en diferentes modelos de prueba dieron resultados negativos.

Indicaciones:

CEFIRAX SAVAL está indicado para el tratamiento oral de infecciones del tracto respiratorio provocadas por microorganismos susceptibles.
• Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.
• Neumonía adquirida de la comunidad.
• Sinusitis maxilar aguda.
• Otitis media aguda.
• Faringitis y tonsilitis causadas por estreptococo pyogenes.

Se indica también en infecciones por microorganismos susceptibles en:
• Gonorrea no complicada.
• Infecciones no complicadas de la piel o estructuras de la piel.
• Infecciones no complicadas del tracto urinario.

La cefpodoxima no es el antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía estafilocócica y no debe utilizarse en el tratamiento de la neumonía atípica causada por microorganismos como Legionella, Mycoplasma y Chlamydia.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antibacterianos.

Posología y Administración:

Posología

La dosis de Cefpodoxima proxetilo es calculada en términos de Cefpodoxima.

En adultos y niños mayores de 12 años:
Infecciones del tracto respiratorio : 200 mg cada 12 horas por 10 a 14 días
Faringitis y Tonsilitis : 100 mg cada 12 horas por 5 a 10 días
Gonorrea no complicada : Dosis única de 200 mg.
Piel y estructuras de la piel : 400 mg cada 12 horas por 7 a 14 días
Tracto urinario : 100 mg cada 12 horas por 7 días.
Sinusitis maxilar aguda : 200 mg cada 12 horas por 10 días.

Niños de 2 meses a 12 años:
Otitis media aguda : 10 mg / Kg (no más de 400 mg) cada 12 horas por 5 días o 5 mg/Kg (no más de 200 mg) cada 12 horas por 10 días.
Faringitis y Tonsilitis : 5 mg / Kg (no más de 100 mg) cada 12 horas por 5 a 10 días
Sinusitis maxilar aguda : 5 mg / Kg (no más de 100 mg) cada 12 horas por 5 a 10 días.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Dosis en daño renal y hepática:
Pacientes con clearance de creatinina de 30 ml/min o más, pueden recibir las dosis usuales de Cefpodoxima.
Pacientes con clearance de creatinina menores de 30 ml/min podrían recibir la dosis usual de Cefpodoxima, pero administrada cada 24 horas. Pacientes sometidos a diálisis pueden recibir la dosis usual, pero administrada 3 veces a la semana posterior a la diálisis.

No es necesario modificar la dosis en casos de insuficiencia hepática.

Duración:
La duración del tratamiento depende del paciente, la indicación y el/los patógeno(s) causante(s).

Método de administración
Administración oral.
Las dosis deben tomarse con alimentos para una absorción óptima.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a alguna de las cefalosporinas o a alguno de los excipientes del comprimido.
Reacción previa de hipersensibilidad inmediata o grave a una penicilina o a cualquier otro tipo de fármaco betalactámico.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se definen como sigue:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
Muy raras (< 1/10 000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000)	Muy raras (< 1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones					Puede producirse multiplicación de microorganismos no sensibles
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trastornos hematológicos, como reducción de la hemoglobina, trombocitosis, trombocitopenia, leucopenia y eosinofilia	Anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunitario Se han observado reacciones de hipersensibilidad de todos los grados de gravedad		Reacciones alérgicas, como reacciones mucocutáneas, erupciones cutáneas, urticaria y prurito		Reacciones cutáneas con formación de ampollas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell). Se debe suspender el tratamiento si se presentan estos síntomas. Al igual que con otras cefalosporinas, se han notificado casos muy raros de reacciones	

				anafilácticas, broncoespasmo, púrpura y angioedema	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Pérdida de apetito				
Trastornos del sistema nervioso		Dolores de cabeza, parestesia, mareos	Neurotoxicidad: encefalopatía (confusión, cambios de comportamiento, pérdida de memoria), convulsiones y/o mioclonías (contracciones breves y bruscas de un músculo o un grupo de músculos)		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			
Trastornos gastrointestinales	Presión gástrica, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, diarrea		La diarrea sanguinolenta puede presentarse como síntoma de enterocolitis. Se debe considerar la posibilidad de enterocolitis pseudomembranosa si se produce diarrea grave o persistente durante o después del tratamiento		
Trastornos hepatobiliares			Elevaciones moderadas transitorias de ASAT, ALAT y fosfatasa alcalina o bilirrubina. Estas anomalías de laboratorio, que pueden explicarse por la infección, rara vez superan el doble del límite superior del rango mencionado y provocan un patrón de lesión hepática, generalmente colestásica y, con mayor frecuencia, asintomática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción medicamentosa

			con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios		Ligeros aumentos de urea y creatinina en sangre	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia o malestar		

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 de Vigilancia Integrada (SVI) del Instituto de Salud Pública de Chile: https://svi.ispch.gob.cl/.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:
Antes de iniciar el tratamiento con cefpodoxima, se debe realizar una investigación exhaustiva para determinar si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad previas a la cefpodoxima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos.
La cefpodoxima está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.
También está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata o grave a cualquier penicilina o a cualquier otro betalactámico.
La cefpodoxima debe administrarse con precaución a pacientes que hayan presentado cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad a la penicilina o a cualquier otro fármaco betalactámico.
Las reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) observadas con antibióticos betalactámicos pueden ser graves y, en ocasiones, mortales.
La aparición de cualquier manifestación de hipersensibilidad indica que se debe suspender el tratamiento.

Insuficiencia renal
En casos de insuficiencia renal grave, puede ser necesario reducir la pauta posológica en función del aclaramiento de creatinina.

Enfermedad gastrointestinal
La cefpodoxima debe usarse siempre con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, en particular colitis. Se han notificado casos de diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa asociadas a antibióticos con el uso de cefpodoxima. Estos diagnósticos deben considerarse en cualquier paciente que presente diarrea durante o poco después del tratamiento. Si se produce diarrea grave o sanguinolenta durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento con cefpodoxima e instaurar el tratamiento adecuado.

Monitoreo sanguíneo:
Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos, puede aparecer neutropenia y, con menor frecuencia, agranulocitosis, especialmente durante tratamientos prolongados. En casos de tratamientos que duren más de 10 días, se debe monitorizar el hemograma y suspender el tratamiento si se detecta neutropenia.
Las cefalosporinas pueden absorberse en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y reaccionar con anticuerpos dirigidos contra el fármaco. Esto puede producir una prueba de Coombs positiva y, en raras ocasiones, anemia hemolítica. Puede presentarse reactividad cruzada con la penicilina para esta reacción.

Función renal:

Se han observado cambios en la función renal con el uso de cefalosporinas, especialmente cuando se administran simultáneamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes. En estos casos, se debe monitorizar la función renal.

Uso prolongado:
Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de cefpodoxima proxetilo puede provocar la proliferación de microorganismos no sensibles. Con los antibióticos orales, la flora colónica normal puede verse alterada, lo que permite la proliferación de clostridios y la consiguiente colitis pseudomembranosa. Es fundamental la evaluación repetida del paciente y, si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas pertinentes.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR):
Se han notificado con una frecuencia desconocida reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con cefpodoxima. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con cefpodoxima y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave, como SSJ, NET, DRESS o PEGA, con el uso de cefpodoxima, no se debe reiniciar el tratamiento con cefpodoxima en ningún momento.

Neurotoxicidad:
Se han notificado casos de neurotoxicidad con cefpodoxima. Los síntomas incluyen encefalopatía, convulsiones y/o mioclonías.
Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y/o trastornos del sistema nervioso central y administración intravenosa.
Se debe considerar la administración de cefpodoxima como una posible causa de neurotoxicidad en pacientes con estos factores de riesgo y/o una afección neurológica inexplicable de nueva aparición.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La cefpodoxima proxetilo tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Se han notificado mareos durante el tratamiento con cefpodoxima, lo que puede afectar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a cefpodoxima proxetilo durante el embarazo.
Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.
Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas.
Estudios realizados en diversas especies animales no han mostrado efectos teratogénicos ni fetotóxicos. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de cefpodoxima proxetilo durante el embarazo y, como ocurre con todos los medicamentos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de gestación.

La cefpodoxima se excreta en la leche materna. Las madres deben suspender la lactancia durante el tratamiento con cefpodoxima.

Interacciones:

No se han reportado interacciones medicamentosas clínicamente significativas durante el curso de los estudios clínicos.

Los antagonistas H2 de la histamina y los antiácidos reducen la biodisponibilidad de la cefpodoxima. El probenecid reduce la excreción de cefalosporinas. Estas últimas pueden potenciar el efecto anticoagulante de las

cumarinas.

Antiácidos y bloqueadores H2:
Estudios han demostrado que la biodisponibilidad disminuye aproximadamente un 30% cuando se administra cefpodoxima junto con fármacos que neutralizan el pH gástrico o inhiben la secreción ácida. Por lo tanto, fármacos como los antiácidos de tipo mineral y los bloqueadores H2 como la ranitidina, que pueden causar un aumento del pH gástrico, deben tomarse de 2 a 3 horas después de la administración de cefpodoxima.

Influencia en las pruebas diagnósticas de laboratorio:
Puede producirse una reacción falsamente positiva de glucosa en orina con la solución de Benedict o de Fehling o con tabletas de prueba de sulfato de cobre, pero no con pruebas basadas en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis con cefpodoxima proxetilo, se indica tratamiento sintomático y de soporte.
En casos de sobredosis, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, puede producirse encefalopatía. Esta suele ser reversible una vez que disminuyen los niveles plasmáticos de cefpodoxima.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

CELTIUM

Antidepresivo



Bibliografia:

1. Ficha técnica del producto Escitalopram comprimidos recubiertos con película publicada en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fecha revisión del texto: Septiembre 2022.

2. Monografía del producto original para escitalopram publicado por la FDA.

Descripcion:

CELTIUM contiene escitalopram, un antidepresivo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Celtium® 10 mg
Escitalopram (como oxalato) 10 mg.
Excipientes

Celtium® 20 mg
Escitalopram (como oxalato) 20 mg.
Excipientes

Presentaciones:

Celltium 10 mg: Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos
Celltium 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Código ATC: N06AB10

Mecanismo de acción:
Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT), con una alta afinidad por el sitio primario de unión. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor.

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT1A, el 5-HT2, los receptores dopaminérgicos D1 y D2, el a1-, el a2-, los ß-adrenérgicos, los histaminérgicos H1, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides.

La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de escitalopram.

Efectos farmacodinámicos:
En un estudio ECG doble-ciego y controlado con placebo en voluntarios sanos, el cambio en el QTc (con la corrección Friedericia) fue de 4,3 mseg (90% IC: 2,2-6,4) con dosis de 10 mg/día y de 10,7 mseg (90% IC: 8,6-12,8) con la dosis supraterapéutica de 30 mg/día (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacciones, Reacciones adversas y Sobredosis).

Eficacia clínica:
Episodios depresivos mayores:
Escitalopram demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 de los 4 estudios doble ciego, a corto plazo (8 semanas) comparando con placebo. En un estudio a largo plazo de prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase inicial abierta de tratamiento de 8 semanas con escitalopram 10 mg ó 20 mg al día, se distribuyeron aleatoriamente para continuar con escitalopram a la misma dosis, o placebo, hasta 36 semanas. En este estudio, en los pacientes que recibieron escitalopram continuadamente, el tiempo hasta las recaídas en las 36 semanas siguientes fue significativamente más largo en comparación con los que recibieron placebo.

Trastorno de ansiedad social:
Escitalopram fue eficaz tanto en 3 estudios a corto plazo (12 semanas) como en un estudio de 6 meses de duración de prevención de recaídas en pacientes respondedores en el trastorno de ansiedad social. La eficacia de escitalopram a 5, 10 y 20 mg se ha demostrado en un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas.

Trastorno de ansiedad generalizada:
Escitalopram a dosis de 10 mg y 20 mg al día fue efectivo en 4 de los 4 estudios controlados con placebo.
En datos combinados de 3 estudios de diseño similar que incluyeron 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, se observaron tasas de respuesta del 47,5% y el 28,9%, respectivamente y 37,1% y 20,8% de remisión. Se observó un efecto sostenido desde la primera semana.
El mantenimiento de la eficacia de escitalopram 20 mg al día fue demostrada en un estudio aleatorizado de mantenimiento de la eficacia de 24 a 76 semanas de duración, en 373 pacientes que habían respondido al tratamiento abierto inicial de 12 semanas de duración.

Trastorno obsesivo-compulsivo:
En un estudio aleatorizado, doble ciego, 20 mg/día de escitalopram se diferenció respecto a placebo en la puntuación total de la YBOCS después de 12 semanas. Después de 24 semanas, tanto 10 como 20 mg/día de escitalopram fueron superiores comparados con placebo.
La prevención de recaídas se demostró para 10 y 20 mg/día de escitalopram en pacientes que respondieron a escitalopram en un período abierto de 16 semanas y que iniciaron el período aleatorizado doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas de duración.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. (El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (Tmax media) es de 4 horas tras dosis múltiples). Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea del 80% aproximadamente.

Distribución:
El volumen aparente de distribución (Vd,ß/F) tras la administración oral es de 12 a 26 l/kg aproximadamente. La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación:
Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito Nóxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

Eliminación:
La vida media de eliminación (t½ß) tras dosis múltiples es de 30 horas y el aclaramiento plasmático oral (Cloral) de 0,6 L/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga. Se supone que escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Linealidad:
La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 1 semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo 20 a 125 nmol/l) se alcanzan a una dosis diaria de 10 mg.

Adolescentes:
El AUC de escitalopram disminuyó en un 19%, y la Cmáx aumentó un 26% en sujetos adolescentes sanos (de 12 a 17 años de edad) en comparación con sujetos adultos. Tras dosis múltiples, el tiempo de vida media, Cmáx al estado de equilibrio y el AUC de escitalopram fueron similares en pacientes adolecentes con trastorno depresivo mayor (12 a 17 años de edad) en comparación con pacientes adultos.

Personas de edad avanzada (> 65 años):
Escitalopram se elimina más lentamente en las personas ancianas que en personas jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en personas ancianas comparado con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con función hepática normal.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal (CLcr 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas pero podrían ser elevadas.

Polimorfismo:
Se ha observado que los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de escitalopram que los metabolizadores rápidos. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2D6.

Datos preclínicos sobre seguridad:
No se realizó la batería convencional de estudios preclínicos con escitalopram porque los estudios de unión toxicológicos y toxicocinéticos realizados en ratas con escitalopram y citalopram mostraron un perfil similar. Como consecuencia, toda la información de citalopram puede ser extrapolada a escitalopram.

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, tanto escitalopram como citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener más relación con las concentraciones plasmáticas máximas que a las exposiciones sistémicas (AUC).

Las concentraciones plasmáticas máximas en el nivel sin efecto fueron muy superiores (8 veces) a las alcanzadas en el uso clínico, mientras que el AUC para escitalopram sólo fue 3 a 4 veces superior que la exposición alcanzada en el uso clínico. En citalopram los valores de AUC para el enantiómero S fueron 6 a 7 veces superiores a la exposición alcanzada en el uso clínico. Los hallazgos están probablemente relacionados con una influencia exagerada de aminas biogénicas, p.ej. secundarias a efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas no está claro. La experiencia clínica con citalopram y la experiencia de ensayos clínicos con escitalopram, no indica que estos hallazgos tengan una correlación clínica.

Se ha observado un contenido de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.ej. pulmones, epidídimos e hígado, después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de

fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchas medicamentos catiónicos anfifílicos. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

En el estudio de toxicidad en el desarrollo en rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible en la osificación) con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica. No se observó una frecuencia mayor de malformaciones. Un estudio pre y postnatal demostró una supervivencia reducida durante el período de lactancia con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica.

Datos en modelos de animales han mostrado que citalopram reduce el índice de fertilidad y de embarazo, reduce el número de implantaciones y provoca esperma anormal tras ser expuestos a dosis muy superiores a la exposición en humanos. No se disponen de datos similares en modelos animales con escitalopram.

Indicaciones:

Escitalopram está indicado en:
• Tratamiento agudo y de mantención del trastorno depresivo mayor en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.
• Tratamiento de los trastornos de pánico con o sin agorafobia.
• Tratamiento de los trastornos de ansiedad social (fobia social).
• Tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada.
• Tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Tratamiento del trastorno depresivo mayor:
Adolescentes de 12 a 17 años: la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Si la dosis es incrementada a 20 mg, se deberá esperar por lo menos 3 semanas.
Adultos: la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Si la dosis es incrementada a 20 mg, se deberá esperar por lo menos 3 semanas.
Generalmente el efecto antidepresivo se obtiene entre 2 y 4 semanas de tratamiento. El tratamiento de los episodios depresivos requiere de tratamiento inicial así como también de tratamiento de mantenimiento. Después de la resolución de los síntomas durante el tratamiento inicial, se requiere un periodo de tratamiento durante por lo menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Tratamiento de los trastornos de pánico con o sin agorafobia:
Adultos: comenzar con 5 mg una vez al día durante la primera semana, antes de incrementar la dosis a 10 mg diarios. La dosis puede aumentarse a 20 mg diarios, según la respuesta individual del paciente.
La máxima eficacia en el tratamiento de los trastornos de pánico se alcanza al cabo de 3 meses de tratamiento aproximadamente. Es un tratamiento prolongado.

Tratamiento de los trastornos de ansiedad social:
Adultos: la dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg una vez al día, según respuesta individual del paciente. Generalmente, se observan síntomas de alivio a las 2 – 4 semanas de tratamiento. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Tratamiento de la ansiedad generalizada:
La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según respuesta individual del paciente.
Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo durante 6 meses ha mostrado prevenir las recaídas por lo que puede tomarse en consideración sobre la base de la respuesta individual des paciente. El beneficio del tratamiento debe

re-evaluarse a intervalos regulares.

Tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos:
La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día, según respuesta individual del paciente.
El tratamiento a largo plazo de pacientes que responden a una frase de tratamiento abierto de 16 semanas han sido estudiados durante por lo menos 24 semanas en pacientes que recibieron 10 ó 20 mg al día. Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente como para asegurar la usencia de síntomas. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben revaluarse regularmente.

Dosis en paciente con insuficiencia renal:
Pacientes con daño renal leve o moderado no requieren ajuste de dosis. Debe usarse con precaución en pacientes con daño renal severo (clearance de creatinina menor a 20 ml/min).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:
Escitalopram es extensamente metabolizado en el hígado; se ha visto que en pacientes con insuficiencia hepática el clearance de Escitalopram disminuyo en un 37 % y el tiempo de vida media se duplicó con respecto a pacientes con función hepática normal. Por lo tanto se debe reducir la dosis en los pacientes con daño hepático y comenzar con dosis bajas (10 mg al día).

Dosis en pacientes geriátricos:
Se debe administrar con precaución y en la dosis más baja posible (10 mg por día).

Si el paciente está tomando IMAO, deberá discontinuarse al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Escitalopram.
Generalmente el efecto antidepresivo se alcanza a las 2 a 4 semanas de tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio en la sección “Composición”.

El tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Está contraindicada la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO–A reversibles (p.ej. moclobemida) o el inhibidor de la MAO no selectivo reversible, linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
Escitalopram está contraindicado en pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.
Escitalopram está contraindicado en uso combinado con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Tabla de reacciones adversas:
Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.
Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo.
Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000), muy rara (<1/10.000) o no conocida (no puede estimarse a partir de datos

disponibles).

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido, apetito aumentado, peso aumentado
	Poco frecuente	Peso disminuido
	No conocida	Hiponatremia, anorexia (1)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales, libido disminuida, Mujeres: anorgasmia
	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado confusional
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinación
	No conocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida (2)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
	Poco frecuente	Alteración del gusto, trastorno del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	No conocida	Discinesia, trastorno del movimiento, convulsión, inquietud psicomotora /acatisia (1)
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midriasis, alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradicardia
	No conocida	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis, prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración aumentada
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, erupción, prurito
	No conocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia
	No conocida	

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		Galactorrea, hemorragia posparto (3) Hombres: priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema

(1) Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRS
(2) Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
(3) Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Fertilidad, embarazo y Lactancia”).

Prolongación del intervalo QT:
Durante el período postcomercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, con hipocalcemia o intervalo QT alargado pre-existente u otras enfermedades cardiacas.

Efectos de clase:
Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo subyacente de este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento:
La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.
En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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.

Precauciones y Advertencias:

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteraciones psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar. Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas. Se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes tanto pediátricos como adultos, tratados con antidepresivos; reportar inmediatamente al médico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas. Pacientes, tanto adultos como niños, con trastorno depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o una exacerbación de la ideación y conducta suicida, estén o no tomando antidepresivos. Dicho riesgo puede persistir, aunque ocurra una remisión significativa del cuadro clínico. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por si mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos, estudios controlados con placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

En estudios clínicos placebo controlados (incluye un total de 295 estudios de corto plazo - 2 meses promedio) con 11 antidepresivos en más de 77,000 pacientes) en adultos con trastorno depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos, hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados; se observó una tendencia hacía el incremento de dicho riesgo en los adultos más jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las distintas indicaciones evaluadas siendo el trastorno depresivo mayor el de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con antidepresivos y los tratados con placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etarios y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

Tabla 1: Diferencia en número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes adultos tratados con antidepresivos

Rango de edad	Incremento de suicidabilidad; drogas versus placebo
< 18 años	14 casos adicionales
18 – 24 años	5 casos adicionales
25 – 64 años	1 caso menos
> 65 años	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos suicidios en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto de los antidepresivos en dichos suicidios. No se sabe si el riesgo de ideación suicida se extiende con el uso a largo plazo. Sin embargo, existe evidencia de que la dosis de mantención en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y que el uso controlado de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrechamente observados respecto del empeoramiento clínico de su depresión, suicidalidad y cambios inusuales en su comportamiento, especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones). Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general (aunque no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión es desconocido. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; tal examen incluye una historia psiquiátrica detallada, antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Cabe señalar que escitalopram no está aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar. Se han informado sangrados anormales durante el tratamiento con antidepresivos como escitalopram. Por lo mismo se recomienda la monitorización del paciente al momento de instaurar la terapia y al momento de descontinuarla; misma recomendación se da si se requiere al administrar concomitantemente escitalopram con algún anti-inflamatorio no esteroidal, aspirina, o algún medicamento anticoagulante, como warfarina, o que altere la normal coagulación

de la sangre. Escitalopram debe usarse con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad o condición que afecte su metabolismo o respuesta hemodinámica. Se han notificado casos raros de función plaquetaria alterada en pacientes que toman ISRS. Aunque ha habido reportes de sangrado anormal en varios pacientes tomando ISRS, no está claro si estos antidepresivos tuvieron un papel causal. El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno amenazante para la vida podría suscitarse tras el tratamiento con los ISRS, incluido el tratamiento con escitalopram.

No es recomendable el uso de escitalopram con otros medicamentos que aumenten el tono serotoninérgico, como son los precursores de serotonina (triptófanos), agonistas serotoninérgicos (triptanos) antidepresivos (incluyendo IMAOs), antipsicóticos, entre otros. Administrar con precaución y monitorización a pacientes con síndrome neuroléptico maligno, ya que, en la concomitancia con esta enfermedad, se incrementa el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico. Una vez terminado el tratamiento se recomienda retirar el medicamento de manera gradual y programada, debido a que existe evidencia de que retirar el medicamento de manera abrupta produce síndrome de retirada, el cual se caracteriza por irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, y la hipomanía. En muy pocos casos de pacientes tratados con escitalopram se ha descrito activación de manía/hipomanía. La activación de la manía/hipomanía también ha sido reportada en una pequeña proporción de pacientes tratados con la mezcla racémica de citalopram y otras drogas comercializadas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Escitalopram se debe administrar con precaución a pacientes con daño o insuficiencia hepática, debido a que en estos pacientes el clearance de escitalopram está disminuido, con lo cual se incrementan las concentraciones plasmáticas y el riesgo de intoxicación por escitalopram; por ello se recomienda administrar dosis más bajas o disminuir la frecuencia de administración del medicamento. La pérdida de peso significativa puede ser un resultado indeseable del tratamiento con escitalopram en algunos pacientes. Sólo en raras ocasiones los pacientes han descontinuado el tratamiento con escitalopram debido a pérdida de peso.

El tratamiento con escitalopram no ha sido evaluado en pacientes con desordenes convulsivos, sin embargo se recomienda que el inicio de la terapia con escitalopram se introduzca con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS, incluyendo escitalopram. En muchos casos esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Pacientes hipovolémicos, adultos mayores o en personas en tratamiento con diuréticos, son más propensos a experimentar hiponatremia o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Habitualmente escitalopram no produce alteraciones de la función intelectual o del rendimiento psicomotor. Sin embargo, debido a que cualquier psicofármaco puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado si van a manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que tengan la certeza de que el tratamiento con escitalopram no afecta a su capacidad de realizar dichas actividades.

Se deben considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina).

Ansiedad paradójica:
Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico.

Crisis Convulsivas:
El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones por primera vez, o si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones (en pacientes con epilepsia diagnosticada previamente). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente.

Manía:
Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía.
La administración de ISRS se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca.

Diabetes:
En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:
La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación es una experiencia clínica general.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, pueden también asociarse con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta, y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora:
El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con el desarrollo de acatisia subjetivamente desagradable o preocupante, caracterizada por una inquietud y necesidad de movimiento, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia:
Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se conoce que causan hiponatremia.

Hemorragia:
Con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia” y “Reacciones adversas”).

Terapia electroconvulsiva (TEC):
La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico:
Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol, buprenorfina y triptófano.

En casos raros, se ha notificado el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal en pacientes que tomaban ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor,

mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan:
La administración concomitante de ISRS y remedios a base de plantas que contengan hierba de San Juan (Hypericum perforatum) pueden dar lugar a una mayor incidencia de reacciones adversas (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento:
Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver “Reacciones adversas”). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en muy raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida.
Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente.

Enfermedad coronaria:
Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Prolongación del intervalo QT:
Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dosis dependiente del intervalo QT. Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, con hipopotasemia o intervalo QT alargado pre-existente u otras enfermedades cardiacas.
Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca descompensada.
Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar tratamiento con escitalopram.
En pacientes con enfermedad cardiaca estable, debe considerarse la revisión del ECG antes de iniciar tratamiento con escitalopram.
Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia cardiaca, debe retirarse el tratamiento y realizar un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado:
Los ISRS, incluyendo escitalopram, pueden tener efecto en el tamaño de la pupila resultando en midriasis. Dicho efecto midiátrico tiene la capacidad de estrechar el ángulo del ojo, aumentando la presión intraocular y el glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. Por lo tanto, escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

Disfunción sexual:
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver “Reacciones adversas”). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Lactosa:
Celtium® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Abuso y dependencia de drogas:
Dependencia física y psicológica: estudios en animales sugieren que el riesgo de abuso de citalopram racémico es bajo. Escitalopram no ha sido estudiado sistemáticamente en seres humanos por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Debido a que es una droga activa en el SNC, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes tratados con escitalopram, que además presenten historia de abuso de drogas y hacerles seguimiento observando posibles signos de mal uso o abuso (por ejemplo, desarrollo de la tolerancia, incremento de la dosis, comportamiento de búsqueda de la droga).

Uso Pediátrico:
La eficacia de escitalopram para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) fue demostrada en un estudio controlado con placebo, en pacientes ambulatorios con edades entre 12 a 17 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pediatría, excepto en los pacientes pediátricos con TDM.

Uso geriátrico:
No se observaron diferencias en el patrón global de reacciones adversas entre pacientes geriátricos y pacientes jóvenes, y no se ha identificado diferencias en los patrones de seguridad entre ancianos y jóvenes.

Como con todos los medicamentos, no se puede descartar una mayor sensibilidad por parte de algunos individuos de edad avanzada.

Los ISRS, incluyendo escitalopram, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, quienes pueden tener un mayor riesgo de padecer algún evento adverso.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Escitalopram puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos.
En estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).
Escitalopram no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio.
Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua tomando escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se debe evitar la suspensión brusca durante el embarazo.
Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido de madres que han utilizado ISRS/IRSN, durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

Datos epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general la HPPN se producen de 1 a 2 casos por 1000 embarazos. Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Reacciones adversas”).

Lactancia:
Escitalopram puede ser excretado por la leche humana. En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad:
Los datos en estudios con animales mostraron que citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver “Datos preclínicos de seguridad”).
De acuerdo con informes de casos humanos con algunos ISRS, los efectos en la calidad del esperma son reversibles.
Hasta el momento, no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas
Combinaciones contraindicadas:
IMAOs no selectivos irreversibles:
Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminooxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver “Contraindicaciones”). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver “Reacciones adversas”).
Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida):
Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAOA, como moclobemida está contraindicada (ver “Contraindicaciones”). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida):
El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver “Contraindicaciones”).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina):
En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAOB), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT:
No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram combinado con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Consecuentemente, está contraindicada la administración concomitante de escitalopram junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, como los antiarrítmicos de Clase IA y III, antipsicóticos (p.ej. derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (p.ej. esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento antimalárico particularmente halofantrina) y algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:
Medicamentos serotoninérgicos:
La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, buprenorfina, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo:
Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano:
Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano,

por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan:
La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Hemorragia:
Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar la tendencia a hemorragias (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Alcohol:
No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. Sin embargo, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia:
Se requiere precaución en el uso concomitante con medicamentos que inducen hipopotasemia/ hipomagnesemia dado que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias perjudiciales (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Interacciones farmacocinéticas
Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram.
El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetil escitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.
La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.
La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución al administrar escitalopram y cimetidina. Puede ser necesario un ajuste de dosis.
Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos:
Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, p.ej. antidepresivos,tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos substratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

Sobredosificación:

Toxicidad:
Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves.

Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

Síntomas:
En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia).

Tratamiento:
No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. Se aconseja monitorizar el ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva/ bradiarritmias, pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, o en pacientes con metabolismo alterado, p. ej. alteración hepática.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

CIPRODEX

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

CIPRODEX es una asociación de dos principios activos: Ciprofloxacino y Dexametasona para el tratamiento donde se necesita el uso concomitante de un agente antimicrobiano y un fármaco antiinflamatorio.

Composición:

CIPRODEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA:
Cada 100 ml de suspensión oftálmica estéril contiene:
Ciprofloxacino 0.3 g
Dexametasona 0.1 g
Excipientes c.s.

Cada ml de suspensión oftálmica estéril contiene:
Ciprofloxacino 3 mg
Dexametasona 1 mg
Excipientes c.s.

CIPRODEX UNGÜENTO OFTÁLMICO:
Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:
Ciprofloxacino 0.3 g
Dexametasona 0.1 g
Excipientes c.s.p.

Cada gramo de ungüento oftálmico estéril contiene:
Ciprofloxacino 3 mg
Dexametasona 1 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

CIPRODEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA: Frasco gotario sellado con 5 mL
CIPRODEX UNGÜENTO OFTÁLMICO: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

Ciprodex es una asociación de dos principios activos: Ciprofloxacino y Dexametasona.

Ciprofloxacino es un antimicrobiano sintético del grupo de las fluoroquinolonas activas contra un amplio espectro de bacterias patógenas oculares Gram positiva y Gram negativo.

Por otra parte Dexametasona es un corticoesteroide capaz de suprimir una variedad de inflamaciones oculares de origen alérgicas, no piógenas y para reducir las cicatrices post cirugía ocular.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ciprofloxacino actúa inhibiendo la ADN girasa, una enzima que controla el proceso de maduración del cromosoma bacteriano, provocando la muerte de la bacteria. Actúa además contra la formación y replicación de plásmidos y bacterófagos, hecho de gran interés cuando se analiza el modo de acción de las resistencias bacterianas.
Dexametasona por su parte posee propiedades antiinflamatorias que inhiben la acumulación de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y leucocitos, en las zonas de inflamación. Los corticoesteroides inhiben el edema, la vasodilatación capilar, la deposición de fibrina, y la migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda. También reducen la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno, y la formación de cicatrices.
Ambos principios activos ejercen sus acciones farmacológicas en forma específica, y sus efectos se suman.
Ciprodex se presenta como una asociación oftálmica para el tratamiento de afecciones oculares donde está presente un componente bacteriano y un proceso inflamatorio.

MICROBIOLOGÍA

Ciprofloxacino ha demostrado, tanto in vitro como en la experiencia clínica, ser activo contra las siguientes cepas de microorganismos:

Gram-negativos:
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Gram-positivas:
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus (grupo viridans)

Ciprofloxacino ha demostrado in vitro ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos. Sin embargo, la significancia clínica de estos datos es desconocida:

Gram-positivas:
Enterococcus faecalis (muchas cepas son sólo moderadamente susceptibles)
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes

Gram-negativos
Acinetobacter calcoaceticus subsp*. anitratus*
Aeromonas caviae
Aeromonas hydrophila
Brucella melitensis
Campylobacter coli
Campylobacter jejuni
Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
Edwardsiella tarda
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus ducreyi
Haemophilus parainfluenzae
Kiebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Legionella pneumophila
Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Salmonella enteritidis
Salmonella typhi
Shigella sonneii
Shigella flexneri
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Vibrio vulnificus
Yersinia enterocolitica

Otros organismos:
Chlamydia trachomatis y *Mycobacterium tuberculosis* (moderadamente susceptibles).

La mayoría de las cepas de *Pseudomonas cepacia* y algunas cepas de *Pseudomonas maltophilia* son resistentes a ciprofloxacino; como lo son la mayoría de las bacterias anaeróbicas, incluyendo *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile.*

La concentración bactericida mínima (CBM) por lo general no excede la concentración inhibitoria mínima (CIM) en más de un factor de 2.
Ciprofloxacino no presentan reacción cruzada con otros agentes antimicrobianos como los antibióticos beta-lactámicos o los aminoglucósidos, por lo tanto, los organismos resistentes a estos medicamentos pueden ser susceptibles al ciprofloxacino.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

La administración a un paciente en un principio de una gota de ciprofloxacino suspensión oftálmica en cada ojo cada dos horas por dos días, para después instaurar un régimen donde se administra una gota en cada ojo por cuatro horas durante los próximos 5 días. Bajo este régimen la fracción de ciprofloxacino que se absorbió después de la administración tópica reporto una concentración plasmática máxima de ciprofloxacino inferior a 5 ng / ml. La concentración media fue generalmente inferior a 2,5 ng / mL.

Indicaciones:

Infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, que cursan con inflamación: blefaritis, blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles.
Profilaxis en cirugía ocular y post operatorio.

Posología y Administración:

Vía oftálmica

Dosis usual adultos
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

• CIPRODEX suspensión oftálmica: 1 a 2 gotas de en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 4 a 6 horas. Se puede aumentar la dosis a 1 ó 2 gotas cada 2 horas o hasta que se resuelva la infección bacteriana.

• CIPRODEX ungüento oftálmico: La aplicación tópica del ungüento oftálmico se aplica 2 a 4 veces al día en el

(los) ojo(s) afectado(s); o sólo durante las noches.

Se recomienda usar la suspensión oftálmica durante el día y el ungüento en la noche.

Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula o a cualquier otra quinolona, en este tipo de pacientes la administración de Ciprodex suspensión oftálmica podría causar una reacción alérgica en el paciente. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al benzalconio cloruro. Pacientes con Herpes simplex epitelial, varicela, enfermedades virales de la cornea y conjuntiva, infecciones por hongos y tracoma.

Carcinogenesis:

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas se han completado. Tras la administración diaria por vía oral, por dos años, no evidenciaron pruebas de que ciprofloxacino posea efectos cancerígenos o tumorígenicos.

No han sido realizados estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto en la fertilidad de dexametasona uso oftálmico.

Reacciones Adversas:

Glaucoma con daño al nervio óptico, defectos de agudeza visual y de campo; formación de cataratas, infección ocular secundaria y la perforación del globo ocular puede ocurrir tras la administración de dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a la administración de ciprofloxacino son ardor o malestar local. Un precipitado blanco cristalino ha sido reportado en aproximadamente el 16% de los pacientes.

Otras reacciones que ocurren en menos del 10% de los pacientes son la formación de costras en los parpados, formación de cristales o escalas, sensación de cuerpo extraño, picazón, hiperemia conjuntival y alteraciones en el gusto después de la aplicación.

Reacciones que ocurren en menos del 1% de los pacientes incluyen la tinción corneal, queratopatía / queratitis, reacciones alérgicas, edema del párpado, lagrimeo, fotofobia, infiltrados corneales, náuseas y disminución de la visión.

Precauciones y Advertencias:

Ciprodex debe suspenderse a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

El uso prolongado de Ciprodex puede provocar hipertensión ocular o glaucoma, con daños al nervio óptico, defectos en la agudeza visual y los campos de visión, y la posterior formación de cataratas subcapsulares.

El uso prolongado de Ciprodex puede suprimir la respuesta inmune y aumentar así el peligro de infecciones oculares secundarias. En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se han descrito perforaciones de estas estructuras, asociado al uso de los corticosteroides tópicos.

En condiciones agudas purulentas del ojo, los corticosteroides pueden enmascarar la infección o aumentar la infección existente. Si se utilizan estos productos durante 10 días o más, la presión intraocular debe ser controlada.

Al igual que con otros preparados antibacterianos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una sobreinfección, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

En pacientes con úlcera corneal bacteriana, producto del tratamiento puede aparecer un precipitado cristalino de color blanco situado en la porción superficial del defecto corneal. La aparición del precipitado no impide continuar con el tratamiento, tampoco afectan negativamente el curso clínico de la úlcera o el campo visual.

Uso pediátrico. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre las personas de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento.

Tapar inmediatamente el colirio o ungüento después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario o pomo con las estructuras del ojo.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C.
No se recomienda administrar a niños ni a mujeres embarazadas. Ciprodex debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: No se sabe si el Ciprodex aplicado tópicamente se excreta en la leche humana. Sin embargo, se sabe que el ciprofloxacino y dexametasona por vía oral se excreta en la leche de ratas lactantes. Se debe tener precaución cuando se administra a una madre lactante.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos con ciprofloxacino y dexametasona oftálmico. Sin embargo, se sabe que la administración sistémica de algunas quinolonas puede causar elevación en las concentraciones plasmáticas de teofilina, interferir en el metabolismo de la cafeína, aumentar el efecto anticoagulante de warfarina y producir la elevación transitoria de la creatinina sérica en los pacientes que estén en tratamiento con ciclosporina.

Sobredosificación:

Una sobredosis tópica de solución oftálmica Ciprodex puede eliminarse del ojo (s) con agua tibia.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Mantener en su envase original
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Proteger de la luz, calor y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico
No recomiende este medicamento a otra persona

CIPRODEX OTICO

Antibiótico ótico / Corticoide



Descripcion:

CIPRODEX OTICO es ciprofloxacino y dexametasona, una asociación de antibiótico y antiinflamatorio ótico

Composición:

Cada 100 mL se suspensión ótica contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 0.3 g
Dexametasona 0.1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 7,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Ciprodex es una asociación de dos principios activos: Ciprofloxacino y Dexametasona. Ciprofloxacino es un antimicrobiano sintético, una fluoroquinolona antibacteriana activa contra un amplio espectro de bacterias patógenas Gram positivas y Gram negativas, asociado con dexametasona, un corticosteroide anti-inflamatorio.

CIPRODEX se presenta como una suspensión ótica para el tratamiento de afecciones del oído donde está presente un componente bacteriano y un proceso inflamatorio, es decir en inflamaciones óticas asociadas a proceso infeccioso, donde se necesita el uso concomitante de un agente antimicrobiano y un fármaco antiinflamatorio. Ambos principios activos ejercen sus acciones farmacológicas en forma específica, cuyos efectos se suman para suprimir el cuadro clínico inflamatorio - infeccioso.

Ciprofloxacino es una quinolona fluorada de tipo bactericida, capaz de inhibir la ADN girasa, enzima que controla el proceso de maduración del cromosoma bacteriano. Esta inhibición que también se realiza contra la formación y replicación de plasmidos y bacteriófagos, hecho de gran interés cuando se analiza el modo de acción de las resistencias bacterianas.

Dexametasona es un glucocorticoide que se puede usar para suprimir inflamaciones óticas. Aplicado tópicamente parece ser tan efectivos como los esteroides sistémicos para el tratamiento de muchas inflamaciones del oído.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ciprofloxacino posee acción bactericida. Al igual que otras fluoroquinolonas, ciprofloxacino inhibe la síntesis del ADN en los organismos susceptibles, inhibiendo las actividades enzimáticas de las topoisomerasas ADN-girasa y topoisomerasa IV, las cuales tienen distintos papeles; esenciales en la replicación del ADN bacteriano. Las fluoroquinolonas inhiben estas enzimas mediante la estabilización de los complejos ADN -ADN-girasa y/o el complejo ADN-topoismerasa IV. Estos complejos estabilizados bloquean la replicación del ADN y con ello provocan la muerte celular.

Sin embargo, no se ha determinado con total claridad como se sucede la muerte en los organismos sensibles después que se produce la inhibición de la ADN-girasa o la topoisomerasa IV.

Deaxametasona posee múltiples acciones por las cuales se producen los efectos antiinflamatorios. La disminución de la inflamación se produce gracias a que dexametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína antiinflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas.

Dexametasona al unirse a los receptores de glucocorticoides (GR) junto con promover la síntesis de los genes antiinflamatorios (lipocortin, endopeptidasa, inhibidores del activador del plasminógeno), también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes que participan en la síntesis de colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Tras la administración bilateral de 4 gotas de la solución ótica de ciprofloxacino con dexametasona en pacientes pediátricos con timpanostomía, las concentraciones plasmáticas detectables de ciprofloxacino y dexametasona fueron evidentes a las 6 horas después de la administración.

Las concentraciones promedio de ciprofloxacino después de la administración ótica fueron de 1.39 ± 0.880 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas máximas se registraron entre los 0.543 mg/mL y los 3.45 ng/mL, lo que corresponde a aproximadamente al 0.1% de la concentración plasmática máxima observada con una dosis oral de 250 mg.

Las concentraciones promedio de dexametasona después de la administración ótica fueron de 1.14 ± 1.54 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas máximas se registraron entre los 0.135 mg/mL y los 5.10 ng/mL, lo que corresponde a aproximadamente al 14% de la concentración plasmática máxima observada con una dosis oral de 0.5 mg.

Indicaciones:

Ciprodex ótico está indicado en:
Otitis media aguda con timpanostomía debido a infección provocada por microorganismos sensibles a Ciprofloxacino en niños mayores de 6 meses.
Otitis aguda externa debida a la infección provocada por microorganismos sensibles a Ciprofloxacino.

Posología y Administración:

Vía ótica
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños mayores de 6 meses: Se recomienda instilar 4 gotas de la suspensión en el oído afectado dos veces al día por siete días.

La suspensión debe ser entibiada sosteniendo el frasco en la mano 1-2 minutos, para evitar los vértigos que pueden resultar de la instilación de una solución fría en el canal del oído. El paciente debe permanecer con el oído afectado hacia arriba, esta posición se debe mantener por 30-60 segundos para facilitar la penetración de las gotas en el oído. Repetición, en caso de necesidad, para el oído opuesto.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a ciprofloxacino, a otras quinolonas o a cualquier componente de la fórmula. El uso de este producto esta contraindicado en infecciones virales del canal auditivo externo incluyendo infecciones por herpes simple.

Carcinogenesis:

La evidencia revela que ciprofloxacino no posee potencial carcinogénico o tumorigénico. Los estudios de fertilidad indican que la administración de ciprofloxacino no daña la fertilidad.

No se han realizado estudios a largo plazo evaluando el potencial carginogenico de dexametasona administrada por vía ótica. Los estudios de dexametasona, administrada sistémicamente, no han demostrado un potencial efecto carcinogénico, sin embargo algunos ensayos muestran un potencial genotóxico. El efecto de dexametasona sobre la fertilidad no se ha estudiado tras la administración ótica.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas con una incidencia mayor al 0.5 % son: malestar en el oído, dolor de oído, precipitado o desechos en el oído, irritabilidad, desórdenes en el gusto, prurito en el oído, infección de oído, congestión ótica, eritema en la zona.

Otros efectos adversos que se reportaron de manera aislada fueron: bloqueo del tubo de timpanostomía, tinnitus, moniliasis oral, mareos, disminución de la audición y desórdenes de la audición.

Precauciones y Advertencias:

Se debe descontinuar el tratamiento con CIPRODEX a la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se han reportado casos de serias y ocasionalmente fatales, reacciones adversas (anafilácticas), algunas incluso después de la primera dosis, en pacientes en tratamiento con quinolonas administradas de manera sistémica. Las reacciones de hipersensibilidad cuando son serias requieren tratamiento médico de emergencia.

Al igual que con otros preparados antibacterianos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe suspender el tratamiento con CIPRODEX ÓTICO y debe iniciarse el tratamiento adecuado para la sobreinfección.

Si la infección no mejora al cabo de una semana de tratamiento, el paciente debe ser reevaluado. Si la otorrea persiste después del tratamiento con CIPRODEX o si presenta 2 o más episodios de otorrea en seis meses; se recomienda la reevaluación del paciente para poder descartar otras condiciones subyacentes como un tumor, algún cuerpo extraño, etc.

La administración sistemática de de quinolonas, incluido ciprofloxacino, a dosis superiores a las que se administran por la vía ótica ha dado lugar a lesiones o erosiones del cartílago en las articulaciones que soportan el peso corporal y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

Conejillos de indias tratados con ciprodex ótico durante un mes, no mostraron cambios relacionados con la estructura o función de las células ciliadas de la cóclea y no evidenciaron lesiones en la cadena de huesecillos. La administración de CIPRODEX ótico no evidencio muestras de sensibilización dérmica en conejillos de indias, de acuerdo al método de Buehler.

Información para pacientes
Sólo para uso ótico, este producto no es para uso oftálmico.

Antes de aplicar las gotas en el oído, entibie la suspensión tomando la botella entre las manos por uno o dos minutos y agítela antes de instaurar las gotas en los oidos.

Se debe entibiar de la suspensión antes de su uso, para evitar la posibilidad de que la persona experimente mareos, reacción que podría ocurrir si se administra la suspensión fría. El paciente debe estar con el oído afectado hacia arriba para la administración de las gotas, esta posición debe mantenerse después de la

administración por unos minutos para permitir la penetración de la gota en el canal auditivo. La dosis y/o procedimiento se puede repetir con el otro oído si así fuese indicado.

Para evitar contaminar la suspensión ótica, el gotario no debe entrar en contacto con los oídos, dedos u otras superficies que puedan contaminar el contenido de la botella.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen estudios controlados donde se administre ciprofloxacino por vía ótica a mujeres embarazadas. Sin embargo estudios en animales donde se administra ciprofloxacino por vía oral se asoció con reacciones adversas en el feto.
Por otra parte los corticosteroides generalmente son teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados sistémicamente.
Debe tenerse precaución cuando CIPRODEX ótico es administrado a mujeres embarazadas.

Lactancia: Ciprofloxacino y dexametasona se excretan por la leche materna después de la administración oral. Si dexametasona se llega a excretar por la leche materna, podría inhibir el crecimiento del niño, interferir con la producción normal de corticosteroides o suscitar otros efectos desfavorables. No se sabe si después de la administración ótica de CIPRODEX abría suficiente absorción sistémica de dexametasona para que esta llegue a ser detectable en la leche materna. Debido a los posibles riesgos para el lactante se debe tomar una decisión; si descontinuar la lactancia o descontinuar el tratamiento con este medicamento.

Interacciones:

No se han estudiado interacciones específicas con la administración ótica de CIPRODEX.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por CIPRODEX suspensión ótica, además la sobredosis producto de la ingestión oral accidental de la suspensión ótica es poco probable dada la limitada cantidad de ciprofloxacino que contiene. En caso de ocurrir una sobredosificación o ingesta accidental, se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los posibles síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

CIPROVAL

Antibiótico



Bibliografia:

Ficha técnica producto Ciprofloxacino comprimidos publicado en Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, AEMPS. Julio 2012.

Descripcion:

CIPROVAL contiene ciprofloxacino, un antibiótico con actividad bactericida contra grampositivos y gramnegativos.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Ciprofloxacino Clorhidrato 500 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 y 20 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Fluoroquinolonas.

MICROBIOLOGÍA
Mecanismo de Acción
Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano.

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia
La eficacia depende principalmente de la relación entre la concentración máxima en suero (Cmáx) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciprofloxacino para un patógeno bacteriano y la relación entre el área bajo la curva (AUC) y la CMI.

Mecanismo de Resistencia
La resistencia *in-vitro* frente a ciprofloxacino se adquiere por medio de un proceso por etapas, mediante mutaciones en los lugares diana de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada a otras fluoroquinolonas es variable. Puede que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero por lo general, las mutaciones múltiples sí producen resistencia clínica a todos los principios activos de la clase.
La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bomba de flujo del principio activo pueden tener un

efecto variable en la sensibilidad a la fluoroquinolonas, que depende de las propiedades fisicoquímicas de cada principio activo dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte por cada principio activo.
Todos los mecanismos de resistencia *in-vitro* suelen observarse en las cepas clínicas. Los mecanismos de resistencia que desactivan otros antibióticos, como las barreras de penetración (frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de reflujo pueden afectar la sensibilidad al ciprofloxacino.
Se ha notificado una resistencia mediada por plásmidos, codificada por genes qnr (nivel bajo de resistencia).

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
Tras la administración oral de dosis únicas de 250 mg y 500 mg de ciprofloxacino comprimidos, ciprofloxacino se absorbe rápida y ampliamente, principalmente en el intestino delgado, y las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas más tarde.

Distribución**:**
La unión de ciprofloxacino a las proteínas es baja (20 al 30%). Ciprofloxacino está presente en el plasma, en gran medida, en una forma no ionizada, y en estado estacionario, tiene un volumen de distribución amplio, de 2 a 3 L/kg de peso corporal.
Ciprofloxacino alcanza concentraciones altas en una variedad de tejidos, en que se alcanzan concentraciones totales superiores a las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo:
Se han notificado concentraciones bajas de cuatro metabolitos. Los metabolitos muestran una actividad antimicrobiana *in-vitro* pero en menor grado que el compuesto original. Se sabe que ciprofloxacino puede ser un inhibidor moderado de las iso-enzimas del CYP 450 1A2.

Excreción:
Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar por vía renal y, en menor grado, por vía fecal. En sujetos con la función renal normal la semivida de eliminación del suero es de aproximadamente 4 – 7 horas. El aclaramiento renal es de 180 - 300 mL/kg/h y el aclaramiento total corporal es de 480 - 600 mL/kg/h. Ciprofloxacino se somete tanto a filtración glomerular como a secreción tubular. El aclaramiento no renal de ciprofloxacino se debe principalmente a la secreción transintestinal y al metabolismo. El 1% de la dosis se excreta por vía biliar. Ciprofloxacino está presente en la bilis en concentraciones altas.

Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

Indicaciones:

CIPROVAL 500 mg Comprimidos Recubiertos está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones. Antes de empezar el tratamiento, se debe prestar atención especial a la información disponible sobre la resistencia a ciprofloxacino.

Adultos:
- Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias Gram negativas; exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia, neumonía
- Otitis media supurativa crónica
- Exacerbación aguda de sinusitis crónica, especialmente si ésta es causada por bacterias gram negativas
- Infecciones de las vías urinarias
- Infecciones del tracto genital, uretritis y cervicitis gonocócicas causadas por Neisseria gonorrhoeae, epididimoorquitis incluyendo casos causados por Neisseria gonorrhoeae, enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por Neisseria gonorrhoeae
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej. diarrea del viajero)
- Infecciones intrabdominales
- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias gran negativas
- Otitis maligna externa
- Infecciones de los huesos y de las articulaciones
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por Neisseria meningitidis
- Ciprofloxacino puede utilizarse en el tratamiento de pacientes con neutropenia con fiebre que es sospecha de

una infección bacteriana.

Niños y Adolescentes:
- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística causada por Pseudomonas aeruginosa.
- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis.
Ciprofloxacino también puede utilizarse para el tratamiento de infecciones graves en niños y en adolescentes cuando se considere necesario.

El tratamiento debe iniciarlo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y adolescentes

CIPROVAL 500 mg comprimidos recubiertos está indicado para:
Niños, adolescentes y adultos:
- Carbunco por inhalación (profilaxis post-exposición y tratamiento curativo).

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
La posología se determina según la indicación, la gravedad y la localización de la infección, la sensibilidad del microorganismo a ciprofloxacino, la función renal del paciente y al peso en los niños y adolescentes.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, y de la evolución clínica y bacteriológica.
El tratamiento de las infecciones causadas por algunas bacterias (p.ej. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter o, Staphylococcus) puede requerir mayores dosis de ciprofloxacino y la administración concomitante de otros agentes antibacterianos.

El tratamiento de algunas infecciones (p.ej. enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones intraabdominales, infecciones en pacientes con neutropenia e infecciones de la piel y tejidos blandos) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos, dependiendo de los patógenos involucrados.

Dosis usual adultos:
Infecciones de las vías respiratorias bajas: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 7 a 14 días.
Infecciones de las vías respiratorias altas: Exacerbación aguda de una sinusitis crónica y Otitis media supurativa crónica: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 7 a 14 días.
Otitis maligna externa: 750 mg dos veces al día por 28 días, hasta 3 meses.
Infecciones de las vías urinarias: Cistitis no complicada: 250 mg a 500 mg, dos veces al día por 3 días. En mujeres pre-menopáusicas, se puede utilizar una dosis única de 500 mg.
Cistitis complicada, pielonefritis no complicada: 500 mg, dos veces al día por 7 días
Pielonefritis complicada: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por al menos 10 días; puede continuarse más de 21 días en algunos casos específicos (ej. abscesos).
Prostatitis: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 2 a 4 semanas (aguda), a 4 a 6 semanas (crónica).
Infecciones del tracto genital: Uretritis y cervicitis gonocócicas: 500 mg, como dosis única por 1 día (dosis única).
Epididimorquitis y Enfermedades inflamatorias pélvicas: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por al menos 14 días.
Infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones intraabdominales: Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluyendo Shigella spp., distintas de Shigella dysenteriae de tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea del viajero grave: 500 mg, dos veces al día por 1 día.
Diarrea causada por Shigella dysenteriae de tipo 1: 500 mg, dos veces al día por 5 días.
Diarrea causada por Vibrio cholerae: 500 mg, dos veces al día por 3 días.
Fiebre tifoidea: 500 mg, dos veces al día por 7 días.
Infecciones Intrabdominales causadas por bacterias Gramnegativas: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 5 a 14 días.
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 7 a 14 días.
Infecciones de los huesos y de las articulaciones: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por un máximo de 3 meses.
Pacientes con neutropenia con fiebre que es sospecha de una infección bacteriana Ciprofloxacino debe co-administrarse con un agente antibacteriano adecuado según las recomendaciones oficiales: 500 mg a 750 mg, dos veces al día, el tratamiento debe continuar durante toda la duración de la neutropenia.

Profilaxis de infecciones invasivas por Neisseria meningitidis: 500 mg, una vez al día por 1 día (dosis única).
Carbunco por inhalación, profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición: 500 mg cada 12 horas por 60 días desde la confirmación de la exposición a Bacillus anthracis.

Niños y adolescentes:
Fibrosis quística: 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis por 10 a 14 días.
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis: 10 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis por 10 a 21 días.
Carbunco por inhalación, profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición: 10 mg/kg de peso corporal a 15 mg/kg de peso corporal, dos veces al día, con un máximo de 500 mg por dosis por 60 días desde la confirmación de la exposición a Bacillus anthracis.
Otras infecciones graves: 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis, según el tipo de infección.

Pacientes de edad avanzada:
Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis seleccionada en función de la gravedad de su infección y del aclaramiento de creatinina del paciente.

Insuficiencia renal y hepática:
Dosis inicial y de mantenimiento recomendadas para los pacientes con insuficiencia de la función renal:

Aclaramiento de creatinina [(mL/min)/1,73 m²]	Creatinina sérica [µmol/L]	Dosis oral [mg]
> 60	< 124	Ver la posología habitual
30–60	124 a 168	250 – 500 mg c/12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg c/24 h
Paciente en hemodiálisis	> 169	250 – 500 mg c/ 24 h (después de la diálisis)
Paciente en diálisis peritoneal	> 169	250 – 500 mg c/ 24 h

En los pacientes con insuficiencia de la función hepática no se precisa un ajuste de la dosis.

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia de la función renal y/o hepática.

Forma de administración:
Los comprimidos deben ingerirse enteros sin masticar y con líquido. Pueden tomarse independientemente de las comidas. Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. Los comprimidos de ciprofloxacino no deben tomarse con productos lácteos (por ejemplo, leche o yogur) ni con jugo de frutas enriquecidos en minerales (por ejemplo, jugo de naranja enriquecido en calcio).

En casos graves o si el paciente no puede tomar comprimidos (por ejemplo, pacientes en nutrición entérica), se recomienda comenzar el tratamiento con ciprofloxacino intravenoso, hasta que el cambio a la administración por vía oral sea posible.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, o a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son náuseas y diarrea.
A continuación, se listan las reacciones adversas al fármaco derivadas de ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización con Ciprofloxacino (tratamiento por vía oral e intravenosa).

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10): Náuseas, Diarrea.

Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100): Sobreinfecciones micóticas, Eosinofilia, Anorexia, Hiperactividad psicomotriz/agitación, Cefalea, Mareos, Trastorno del sueño, Trastornos del gusto, Vómitos, Dolores gastrointestinales y abdominales, Dispepsia, Flatulencia, Aumento de transaminasas, Aumento de bilirrubina, Exantema, Prurito, Urticaria, Dolor musculoesquelético (por ej. Dolor extremo, dolor de espalda, dolor de pecho), Artralgia, Trastorno renal, Astenia, Fiebre, Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000): Colitis asociada a Antibióticos, Leucopenia, Anemia, Neutropenia, Leucocitosis, Trombocitopenia, Reacción alérgica, Edema/angioedema alérgico, Hiperglucemia, Confusión y desorientación, Reacción de ansiedad, Sueños anormales, Depresión, Alucinaciones, Parestesia y disestesia, Hipoestesia, Temblores, Convulsiones, Trastornos visuales, Acúfenos Pérdida/alteración de la audición, Taquicardia, Vasodilatación, Hipotensión, Síncope, Disnea (incluidas afecciones asmáticas), Trastorno hepático, Icterus colestático, Hepatitis, Reacciones de fotosensibilidad, Mialgia, Artritis, Aumento del tono muscular y calambres, Insuficiencia renal, Hematuria, Cristaluria, Nefritis Tubulointersticial, Edema, Sudoración (hiperhidrosis), Aumento de la amilasa.

Muy raras (< 1 /10.000): Anemia hemolítica, Agranulocitosis, Pancitopenia, Depresión medular, Reacción anafiláctica, Shock anafiláctico, Reacción del tipo enfermedad del suero, Reacciones psicóticas, Migraña, Trastorno de la coordinación, Trastorno de la marcha, Trastornos del nervio olfativo, Hipertensión intracraneal, Distorsiones visuales de colores, Vasculitis, Pancreatitis, Necrosis hepática, Petequias, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Debilidad muscular, Tendinitis, Rotura de tendones, Exacerbación de los síntomas de miastenia grave.

Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, Arritmia ventricular y torsades de pointes, ECG QT prolongado, Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), Aumento del INR (en pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K)

Pacientes pediátricos
La incidencia de artropatía, mencionada más arriba, se refiere a la información recogida en estudios realizados con adultos. En los niños se ha descrito que la artropatía se produce con frecuencia

Precauciones y Advertencias:

Infecciones graves e infecciones mixtas con patógenos gran positivos y anaerobios: La monoterapia con ciprofloxacino no es idónea para el tratamiento de infecciones graves o infecciones que puedan estar causadas por patógenos gran positivos o anaerobios. En estas infecciones, ciprofloxacino debe administrarse con otros agentes antibacterianos adecuados.

Infecciones estreptocócicas (incluyendo Streptococcus pneumoniae): Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas debido a su eficacia insuficiente.

Infecciones del tracto genital: La uretritis gonocócica, cervicitis, epididimoorquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por aislados de Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Por consiguiente, es importante chequear la sensibilidad de la Neisseria gonorrhoeae.
Para epididimoorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas, ciprofloxacino empírico sólo debe considerarse en combinación con otros agentes antibacterianos apropiados (por ejemplo una cefalosporina) a menos que pueda excluirse Neisseria gonorrhoeae resistente a ciprofloxacino. Si tras 3 días de tratamiento no se obtiene una mejoría clínica, debe replantearse el tratamiento.

Infecciones de las vías urinarias: Dada la posible resistencia de Escherichia coli a fluoroquinolonas, se recomienda considerar la prevalencia local de dicha resistencia al momento de prescribir.

Se espera que la dosis única de ciprofloxacino se asocie con una menor eficacia comparada con una duración más larga del tratamiento.

Infecciones intraabdominales: Los datos sobre eficacia de ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intraabdominales postquirúrgicas son limitados.

Diarrea del viajero: La elección de ciprofloxacino debe tener en cuenta la información sobre la resistencia a ciprofloxacino de los patógenos pertinentes en los países visitados.

Infecciones de los huesos y las articulaciones:Ciprofloxacino debe utilizarse concomitantemente con otros agentes antibacterianos, dependiendo de los resultados de la comprobación microbiológica.

Carbunco por inhalación:El uso en humanos se basa en los datos de susceptibilidad in-vitro y en los datos de experimentación animal junto con los datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben consultar los documentos de consenso nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento del carbunco.

Niños y adolescentes
El empleo de ciprofloxacino en niños y adolescentes debe seguir las recomendaciones oficiales disponibles. El tratamiento con ciprofloxacino deben indicarlo únicamente médicos que tengan experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística/infecciones graves en niños y adolescentes.
Se ha demostrado que ciprofloxacino causa artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El tratamiento sólo debe iniciarse después de una evaluación minuciosa de la relación beneficio/riesgo, a causa de los posibles efectos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística: La experiencia en el tratamiento de los niños de 1 a 5 años es limitada.

Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis:El tratamiento de las infecciones de las vías urinarias con ciprofloxacino en niños y adolescentes de 1 a 17 años, debe plantearse cuando no puedan usarse otros tratamientos, y debe basarse en los resultados de la comprobación microbiológica.

Otras infecciones graves y específicas: El uso de ciprofloxacino para el tratamiento de otras infecciones graves puede estar justificado, tras una evaluación minuciosa de la relación beneficio-riesgo, cuando no puedan emplearse otros tratamientos o después del fracaso del tratamiento convencional y cuando la comprobación microbiológica lo justifique.

El uso de ciprofloxacino para el tratamiento de infecciones graves y específicas distintas a las mencionadas en la indicación no se ha evaluado en ensayos clínicos y la experiencia clínica es limitada. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se trate a pacientes con estas infecciones.

Hipersensibilidad
Después de la administración de una dosis única pueden producirse reacciones de hipersensibilidad y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis y reacciones anafilácticas, y pueden poner en peligro la vida del paciente. Si se produce una reacción de este tipo, ciprofloxacino debe interrumpirse e instaurar un tratamiento adecuado.

Sistema Musculoesquelético
Por lo general, ciprofloxacino no debe administrarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno tendinoso relacionado con un tratamiento con quinolonas. No obstante, en casos muy raros, después de la comprobación microbiológica del microorganismo causante y de la evaluación de la relación riesgo/beneficio, ciprofloxacino puede recetarse a estos pacientes para el tratamiento de determinadas infecciones graves, en especial en el caso de fracaso del tratamiento estándar o de resistencia bacteriana, cuando los datos microbiológicos puedan justificar el uso de ciprofloxacino.

Durante el tratamiento con ciprofloxacino pueden producirse tendinitis y ruptura de tendones (especialmente del tendón de Aquiles), a veces bilateral, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. La inflamación y la ruptura del tendón pueden producirse hasta varios meses tras la suspensión del tratamiento con ciprofloxacino. El riesgo de tendinopatía puede incrementarse en pacientes de edad avanzada o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides
Ante cualquier signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), el tratamiento con

ciprofloxacino debe suspenderse. Se debe tener cuidado en mantener la extremidad afectada en reposo. Ciprofloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis

Fotosensibilidad
Se ha demostrado que ciprofloxacino puede producir reacciones de fotosensibilidad. Se debe aconsejar a los pacientes que toman ciprofloxacino que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la irradiación ultravioleta durante el tratamiento.

Sistema nervioso central
Se sabe que ciprofloxacino como otras quinolonas puede desencadenar convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. Se han reportado casos de estatus epiléptico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con trastornos del sistema nervioso central que puedan estar predispuestos a las convulsiones. Si se producen convulsiones, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino.
Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de ciprofloxacino. En casos raros, la depresión o la psicosis puede progresar a pensamientos/ideas suicidas culminando en intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de reacciones psiquiátricas debe suspenderse el tratamiento.
En pacientes tratados con ciprofloxacino, se han notificado casos de polineuropatía (basados en síntomas neurológicos como dolor, escozor, trastornos sensitivos o debilidad muscular, solos o asociados). El tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse en los pacientes que presentan síntomas de neuropatía, como dolor, escozor, hormigueos, adormecimiento o debilidad, a fin de evitar la aparición de una afección irreversible.

Trastornos cardiacos
Debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como por ejemplo:
- síndrome congénito de la prolongación del intervalo QT
- uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos Clase IA y Clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos)
- desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipocalemia, hipomagnesemia)
- enfermedades cardíacas (por ejemplo, infarto de miocardio, bradicardia)
Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por consiguiente, debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en este tipo de poblaciones.

Sistema gastrointestinal
La incidencia de diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento (incluidas varias semanas después del tratamiento) puede indicar una colitis asociada a antibióticos (que puede poner en peligro la vida del paciente), que haga necesario un tratamiento inmediato. En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse inmediatamente. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Sistema renal y urinario
Se han descrito casos de cristaluria relacionados con el uso de ciprofloxacino. Los pacientes que reciben ciprofloxacino deben estar bien hidratados y debe evitarse el exceso de alcalinidad de la orina.

Trastornos de la función renal
Como ciprofloxacino se excreta principalmente inalterado por vía renal, se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada con el fin de evitar un aumento de reacciones adversas graves debido a una acumulación de ciprofloxacino.

Sistema hepatobiliar
Se han descrito casos de necrosis hepática e insuficiencias hepáticas con riesgo de muerte con ciprofloxacino. En caso de cualquier signo o síntoma de hepatopatía (como anorexia, ictericia, coluria, prurito o dolor a la palpación del abdomen), debe interrumpirse el tratamiento.

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
En pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se han notificado reacciones hemolíticas con ciprofloxacino. Debe evitarse el uso de ciprofloxacino en estos pacientes a menos que se considere que el beneficio potencial sea mayor que el posible riesgo. En este caso, debe vigilarse la posible aparición de hemólisis.

Resistencia
Durante o tras el tratamiento con ciprofloxacino se pueden aislar bacterias que muestren resistencia a ciprofloxacino, con o sin signos clínicos de sobreinfección. Puede existir un riesgo especial de seleccionar bacterias resistentes a ciprofloxacino con la extensión de la duración del tratamiento y cuando se tratan infecciones nosocomiales y/o infecciones causadas por especies de Staphylococcus y Pseudomonas.

Citocromo P450
Ciprofloxacino inhibe el CYP1A2 y, por lo tanto, puede causar un aumento de la concentración sérica de fármacos que se metabolizan por esta vía, cuando se administran concomitantemente (por ejemplo, teofilina, clozapina, olanzapina, ropirinol, tizanidina, duloxetina). La administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a los pacientes que tomen estos fármacos concomitantemente con ciprofloxacino, para determinar la presencia de signos clínicos de sobredosis, y puede ser necesaria la determinación de las concentraciones séricas (p.ej. teofilina).

Metotrexato
No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino y metotrexato.

Interacción con las pruebas
La actividad in-vitro de ciprofloxacino frente Mycobacterium tuberculosis podría dar lugar a falsos negativos en los resultados de los análisis bacteriológicos en muestras de pacientes que estuvieran tomando ciprofloxacino.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los datos disponibles sobre la administración de ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran toxicidad malformativa ni feto-neonatal a causa del ciprofloxacino. En animales juveniles y prenatales expuestos a quinolonas se han observado efectos sobre el cartílago inmaduro. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso del ciprofloxacino durante el embarazo.

Lactancia: Ciprofloxacino se excreta por la leche materna. Debido al posible riesgo de lesión articular, no debe emplearse ciprofloxacino durante la lactancia.

Interacciones:

Efectos de otros productos sobre ciprofloxacino:

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Ciprofloxacino, como otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (p. ej. anti-arrítmicos Clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación: La administración simultánea de ciprofloxacino (por vía oral) y fármacos y suplementos minerales que contienen cationes multivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), fijadores del fosfato polimérico (por ejemplo, sevelamer), sucralfato o antiácidos, y fármacos muy tamponados (por ejemplo, comprimidos de didanosina) que contienen magnesio, aluminio o calcio reducen la absorción de ciprofloxacino.

Alimentos y productos lácteos: El calcio que forma parte de la dieta, no afecta significativamente a la absorción. Sin embargo, debe evitarse la administración simultánea de productos lácteos o de bebidas enriquecidas en minerales (por ejemplo, leche, yogur, zumo de naranja enriquecido en calcio) con ciprofloxacino, ya que se disminuiría la absorción de ciprofloxacino. En consecuencia, ciprofloxacino debe administrarse 1-2 horas antes o bien al menos 4 horas después de administrar estos preparados.
Esta restricción no es aplicable a los antiácidos de la clase de los antagonistas de los receptores H2.

Probenecid: Probenecid inhibe la excreción renal de ciprofloxacino. La administración concomitante de probenecid y ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas de ciprofloxacino.

Metoclopramida: Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino (oral), resultando en un tiempo más corto

para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se observó ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol: La administración concomitante de medicamentos conteniendo ciprofloxacino y omeprazol resulta en una ligera reducción de la Cmáx y la AUC de ciprofloxacino.

Efectos de ciprofloxacino sobre otros medicamentos:

Tizanidina: Tizanidina no debe administrarse en combinación con ciprofloxacino.
El aumento de las concentraciones séricas de tizanidina se asocia a la potenciación de un efecto hipotensor y sedante.

Metotrexato: El transporte tubular de metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacino, que puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y aumentar el riesgo de reacciones tóxicas asociadas al metotrexato. No se recomienda el uso concomitante

Teofilina: La administración concomitante de ciprofloxacino y teofilina puede causar un incremento indeseable de la concentración sérica de teofilina. Esto puede producir reacciones adversas inducidas por teofilina, que en casos muy raros pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales. Durante el uso concomitante, debe controlarse la concentración sérica de teofilina y ajustar su dosis según sea necesario.

Otros derivados xantínicos: Con la administración concomitante de ciprofloxacino y cafeína o pentoxifilina (oxipentifilina) se ha notificado un aumento de las concentraciones séricas de los derivados xantínicos.

Fenitoína: La administración simultánea de ciprofloxacino y fenitoína puede causar un aumento o una disminución de los niveles séricos de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar los niveles del fármaco.

Ciclosporina: Se observó un aumento transitorio en la concentración de la creatinina sérica cuando se administraron simultáneamente medicamentos conteniendo ciprofloxacino y ciclosporina. Por consiguiente, es necesario controlar frecuentemente (dos veces por semana) las concentraciones de creatinina sérica en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K: La administración simultánea de ciprofloxacino con un antagonista de la vitamina K puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

Glibenclamida: En casos particulares, la administración concomitante de medicamentos conteniendo ciprofloxacino y glibenclamida puede intensificar la acción de la glibenclamida (hipoglicemia).

Duloxetina: En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima CYP450 tales como la fluvoxamina, pueden resultar en un aumento de la AUC y la Cmáx de duloxetina. Aunque se dispone de datos no clínicos sobre la posible interacción con ciprofloxacino, se pueden esperar efectos similares con la administración concomitante.

Ropinirol: En un ensayo clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, produce un aumento de la Cmáx y de la AUC del ropinirol.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis consisten en: mareos, temblores, cefalea, cansancio, crisis convulsivas, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática así como cristaluria y hematuria. Se ha notificado casos de toxicidad renal reversible.

Aparte de las medidas de urgencia habituales, p.ej. vaciado gástrico seguido de carbón activo, se recomienda monitorizar la función renal, incluyendo, si es preciso, el pH y la acidez urinaria, a fin de evitar la cristaluria. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Antiácidos conteniendo calcio o magnesio pueden reducir teóricamente la absorción de ciprofloxacino en sobredosis.

Sólo se elimina una pequeña cantidad de ciprofloxacino con hemodiálisis o por diálisis peritoneal (< 10%).

En el caso de sobredosis, se debe implementar tratamiento sintomático. Se debe iniciar una monitorización del ECG, debido a la posibilidad de la prolongación del intervalo QT.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

CIPROVAL OFTÁLMICO

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino ungüento publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64904/FT_64904.html Revisión: 20-04-2021

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino solución oftálmica publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60608/FichaTecnica_60608.html Revisión: 07-05-2021

Descripcion:

CIPROVAL Oftálmico contiene ciprofloxacino, un agente antibacteriano sintético de amplio espectro

Composición:

CIPROVAL® Solución Oftálmica
Cada mL (26 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 3 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 0,3 g
Excipientes: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario c.s.

CIPROVAL® Ungüento Oftálmico
Cada 1 g de ungüento contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 3 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 0,3 g
Excipientes: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario c.s.

Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario con 5 mL
Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Fluoroquinolonas; Ciprofloxacino.
Código ATC: S01AE03

Mecanismo de acción:
Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano.

Mecanismo de resistencia:
La resistencia a ciprofloxacino precisa la presencia de varias mutaciones simultáneas tanto en la DNA-girasa como en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como alteración en la permeabilidad (frecuente en P.aeruginosa) y las bombas de expulsión también pueden afectar a la sensibilidad de ciprofloxacino.
Se ha descrito resistencia cruzada entre ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción de ciprofloxacino no se esperan resistencias cruzadas con el resto de antimicrobianos.

Puntos de corte:
Para la mayoría de los antimicrobianos tópicos no hay datos farmacológicos ni datos que correlacionen el tratamiento con el resultado.
Por esta razón el EUCAST propone que se utilicen los puntos de corte epidemiológicos para indicar la sensibilidad de los antimicrobianos tópicos.
Puntos de corte epidemiológicos (ECOFF ≤ mg/L) fijados por el EUCAST:

Corynebacterium ND
Staphylococcus spp. 1 mg/L
Streptococcus pneumoniae 2 mg/L
Citrobacter freundii ND (solo para solución oftálmica)
Haemophilus influenzae 0,064 mg/L
Escherichia coli 0,064 mg/L
Klebsiella pneumoniae 0,125 mg/mL
Moraxella catarrhalis 0,125 mg/l
Morganella morganii 0,125 mg/L (solo para solución oftálmica)
Proteus mirabili 0,064 mg/mL (solo para solución oftálmica)
Pseudomonas aeruginosa 0,5 mg/L
Serratia marcescens ND

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local sobre resistencia, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de ciprofloxacino en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos. La lista de microorganismos que se presenta a continuación corresponde a infecciones externas del ojo.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
Microorganismos Gram positivos aerobios:
Corynebacterium spp.
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina - SASM)
Staphylococcus spp. coagulasa-negativa (sensible a meticilina - SESM)
Staphylococcus epidermidis (sensible a meticilina)
Streptococcus pneumoniae

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Citrobacter freundii (solo para solución oftálmica)
Haemophilus influenzae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii (solo para solución oftálmica)

Proteus mirabilis (solo para solución oftálmica)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

ESPECIES EN LA CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA:
Microorganismos Gram positivos aerobios:
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina – SARM)
Staphylococcus epidermidis (resistente a meticilina - SERM)
Staphylococcus spp. coagulasa-negativa (resistente a meticilina)

Población pediátrica
Solución oftálmica: Se determinó la eficacia de Ciproval® en 230 niños de entre 0 y 12 años de edad.
Ungüento oftálmico: Se determinó la eficacia de Ciproval® en 103 niños de entre 1 y 12 años de edad.

Propiedades farmacocinéticas
No se han realizado estudios de absorción con el ungüento en humanos.
La concentración de ciprofloxacino que se alcanza en la película lagrimal, la córnea y la cámara anterior es de diez a varios cientos de veces superior a la CMI90 para los patógenos oculares sensibles.
Después de la aplicación tópica de 1 gota cada 15 minutos durante 1 hora y luego cada hora durante 10 horas, las concentraciones medias de ciprofloxacino en tejidos con estoma corneal fueron de alrededor de 5,28 mcg/g.
La concentración media en tejido corneal es de 8,82 mcg/g después de 2 gotas cada 4 horas durante 24 horas, y aumenta a 166 mcg/g y 938 mcg/g después de 2 gotas cada 15 minutos durante 4 horas en córneas normales y con abrasión, respectivamente.
Los datos farmacocinéticos de las lágrimas dan un valor de 16 mcg/mL 4 horas después de una gota de ciprofloxacino en voluntarios sanos.
La absorción sistémica de ciprofloxacino tras administración oftálmica es baja. Los niveles plasmáticos de ciprofloxacino después de siete días de dosificación oftálmica programada, comprendían desde cantidades no cuantificables (< 1,25 ng/mL) a 4,7 ng/mL. Concentraciones plasmáticas máximas medicas son inferiores a 2,5 ng/mL tras la administración con la posología para conjuntivitis o con la administración intensiva en úlceras corneales. Las concentraciones plasmáticas promedio de ciprofloxacino son aproximadamente 450 o 1000 veces menores que las observadas tras una dosis oral única de 250 mg o 500 mg de ciprofloxacino, respectivamente.
No se dispone de datos farmacocinéticos en relación con su utilización en niños.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Únicamente se observó toxicidad para el desarrollo en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Indicaciones:

CIPROVAL® Oftálmico contiene un antibiótico (ciprofloxacino) que pertenece a un grupo de medicamentos llamado fluoroquinolonas, que actúa frente a determinados microorganismos que causan infección en los ojos.

CIPROVAL® solución oftálmica: está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, neonatos (0-27 días), lactantes (28 días a 23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12 a menos de 18 años): úlceras corneales, queratitis, abscesos corneales y conjuntivitis bacteriana purulenta, producidas por bacterias sensibles.

CIPROVAL® ungüento oftálmico: está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños a partir de 1 año: conjuntivitis bacteriana purulenta y blefaritis producidas por bacterias sensibles.

Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

CIPROVAL® solución oftálmica:

Posología:
Adultos, neonatos (0-27 días), lactantes (28 días a 23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-menor de 18 años)

Abscesos corneales:
CIPROVAL® solución oftálmica debe ser administrado según los siguientes intervalos, incluso durante la noche:
- El primer día, instilar dos gotas en el ojo afectado cada 15 minutos, durante las primeras seis horas, y después dos gotas cada 30 minutos durante el resto del día.
- El segundo día instilar dos gotas en el ojo afectado cada hora.
- Desde el tercer día hasta el 14, instilar dos gotas en el ojo afectado cada 4 horas. En caso necesario, se podrá extender el tratamiento más de 14 días.

Conjuntivitis bacteriana purulenta, úlceras corneales y queratitis:
Durante los dos primeros días, instilar una o dos gotas en el ojo(s) afectado(s) cada 2 horas, durante el día, y a partir del tercer día una o dos gotas cada 4 horas durante el día, hasta que la infección bacteriana se haya resuelto.

CIPROVAL® ungüento oftálmico:

Adultos y niños a partir de 1 año:
La posología recomendada consiste en aplicar una cantidad de aproximadamente 1 cm de ungüento en el saco conjuntival (o en el margen parpebral en caso de blefaritis) 3 veces al día durante dos días y 2 veces al día durante los siguientes cinco días. La posología puede modificarse a criterio médico.
Uso en niños menores de 1 año:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pomada oftálmica en niños menores de 1 año.
Uso en pacientes de edad avanzada:
Según los resultados de estudios clínicos realizados, no es necesario ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada.
Uso en insuficiencia hepática y renal:
No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con disfunción hepática o renal.

Forma de administración
Vía oftálmica
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
Evite colocar cualquier superficie con la punta del pomo o frasco para evitar una posible contaminación del contenido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes
Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
En ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron molestia ocular, disgeusia y depósitos corneales, que ocurrieron aproximadamente en un 6%, 3% y 3% de los pacientes, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio:
Muy frecuentes (≥1/10)

Frecuentes (≥1/100 hasta <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100)
Raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.
Las reacciones adversas se han observado en ensayos clínicos y notificaciones espontáneas postcomercialización.
Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso oftálmico de este medicamento:

Sistema de Clasificación por Órganos	**Frecuencia**
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: cefalea Raras: mareo
Trastornos oculares	Frecuentes: depósitos corneales, molestia ocular, hiperemia ocular Poco frecuentes: queratopatía, queratitis puntiforme infiltrados corneales, manchas corneales, fotofobia, agudeza visual disminuida, edema palpebral, visión borrosa, dolor ocular, ojo seco, hinchazón ocular, prurito en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, secreción ocular, costra en margen de párpado, exfoliación palpebral, edema conjuntival, eritema del párpado Raras: toxicidad ocular, queratitis, conjuntivitis, alteración corneal, defecto del epitelio corneal, diplopía, hipoestesia del ojo, astenopía, orzuelo, irritación ocular, inflamación ocular, hiperemia conjuntival.
Trastornos del oído y del laberinto	Raras: dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: hipersecreción de senos paranasales, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: disgeusia Poco frecuentes: nauseas Raras: diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras: dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras: intolerancia a los medicamentos
Exploraciones complementarias	Raras: pruebas de laboratorio anormal

Se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Sistema de Clasificación por Órganos	**Reacciones adversas**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastorno tendinoso

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados:
Muy raramente con aplicación local de fluoroquinolonas se presenta rash (generalizado), epidermólisis tóxica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
En pacientes que recibían tratamiento sistémico con quinolonas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o laríngeo, disnea, urticaria y picor.
Se han notificado a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con fluoroquinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas

roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles. Hasta la fecha, los datos no han demostrado una relación clara entre CIPROVAL® Oftálmico y reacciones adversas musculoesqueléticas y del tejido conectivo.
Se han observado precipitados blancos oculares (restos de medicamentos) en pacientes con úlcera de córnea y tras administración frecuente de este medicamento, los cuales desaparecieron después de la aplicación continua de CIPROVAL® Oftálmico. El precipitado no impide continuar usando este medicamento, ni afecta negativamente al curso clínico del proceso de recuperación.
En casos aislados con ciprofloxacino oftálmico se han observado visión borrosa, disminución de la agudeza visual y residuo de medicamento.
En pacientes tratados con quinolonas sistémicas se ha observado fototoxicidad moderada o grave. Sin embargo, las reacciones de fototoxicidad a ciprofloxacino son poco frecuentes.

Población pediátrica
Solución oftálmica:
Se determinó la seguridad y eficacia de CIPROVAL® Oftálmico en 230 niños de entre 0 y 12 años de edad. En este grupo de pacientes no se notificaron reacciones adversas graves debidas al medicamento.
Ungüento oftálmica:
Se determinó la seguridad y eficacia de ciprofloxacino pomada en 103 niños de entre 1 y 12 años de edad. No se notificaron reacciones adversas graves debidas al medicamento en este grupo de pacientes.

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.

Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.
Cuando a juicio clínico sea necesario, los pacientes deben ser examinados con técnicas de aumento, tales como biomicroscopía con lámpara de hendidura y si procede, tinción con fluoresceína.

Queratitis y solución oftálmica:
Este medicamento debe utilizarse solo en queratitis si existe alguno de estos factores de riesgo para desarrollar infección ocular: uso de lentes de contacto, patología de superficie ocular, trauma ocular y cirugía ocular.

Resistencias bacterianas y sobreinfecciones:
La elección de tratar un paciente con solución oftálmica o ungüento oftálmico de ciprofloxacino debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar fluoroquinolonas como agente antibacteriano teniendo en cuenta el tipo de infección, y considerando que este antibiótico oftálmico debe utilizarse especialmente para infecciones oculares graves producidas por bacterias, y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes a ciprofloxacino.
Cuando se esté utilizando este medicamento, hay que tener en cuenta el riesgo de paso nasofaríngeo que puede contribuir a la aparición y difusión de resistencia bacteriana.
Como ocurre con otras preparaciones antibacterianas, su uso (especialmente en tratamientos prolongados o repetidos) puede llevar a un sobrecrecimiento de cepas bacterianas no sensibles u hongos. Si se produce una sobreinfección, debe instaurarse una terapia apropiada.

Hipersensibilidad:
Se debe interrumpir el uso de ciprofloxacino en cuanto aparezca erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se han observado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o laríngeo, disnea, urticaria y picor. Sólo unos pocos pacientes presentaban historial de reacciones de hipersensibilidad.
Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a ciprofloxacino pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, puede aparecer inflamación y

rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, se deberá suspender el tratamiento con CIPROVAL® Oftálmico cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.
Debido al muy bajo nivel de absorción sistémica del ciprofloxacino tras la administración oftálmica no son de esperar artropatías, sin embargo los datos clínicos disponibles en niños son limitados.

Población pediátrica:
CIPROVAL® ungüento oftálmico: No hay experiencia en niños menores de 1 año. CIPROVAL® Solución Oftálmica: La experiencia clínica en niños menores de un año, especialmente en neonatos, es muy limitada.

No se recomienda la utilización de Ciproval® Oftálmico en neonatos con oftalmia neonatal (conjuntivitis del recién nacido) puesto que no se ha evaluado en estos pacientes. Los neonatos con oftalmia neonatal (conjuntivitis del recién nacido) deben recibir tratamiento apropiado para esta afección.

Lentes de contacto:
No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por este motivo, debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto durante el tratamiento con este medicamento.

Advertencias sobre excipientes de Ciproval® Oftálmico:
Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS
La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier otro ungüento o solución oftálmica, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos o estos son limitados relativos al uso de CIPROVAL® Oftálmico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en término de toxicidad para la reproducción. Se espera que la exposición sistémica a ciprofloxacino sea baja tras administración tópica.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo, a menos que el beneficio del tratamiento supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:
El ciprofloxacino se excreta en la leche materna tras la administración oral. Se desconoce si tras la administración oftálmica el ciprofloxacino se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Por ello se recomienda precaución cuando se administra este ungüento o solución durante el periodo de lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de la administración tópica de CIPROVAL® sobre la fertilidad. La administración oral en animales no sugiere efectos perjudiciales directos para la fertilidad.

Interacciones:

No se ha realizado estudios de interacciones.
Dada la baja concentración sistémica de ciprofloxacino después de su administración oftálmica, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis.
Una sobredosis oftálmica de CIPROVAL® Oftálmico puede eliminarse del ojo(s) con agua templada. Teniendo en cuenta las características de este medicamento, no son de esperar efectos tóxicos con el uso oftálmico del mismo, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un tubo o frasco. En todos los casos el tratamiento es complementario y sintomático.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener lejos del alcance de los niños
Mantener en el envase original
No use este producto después de la fecha de vencimiento
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

CIPROVAL ÓTICO

Antibiótico ótico



Descripcion:

CIPROVAL ótico contiene ciprofloxacino, un agente antibacteriano sintético de amplio espectro

Composición:

Cada 100 ml de solución estéril para gotas óticas contienen:
Ciprofloxacino 0,30 g (Como Clorhidrato)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

CIPROVAL® ÓTICO (ciprofloxacino solución ótica) contiene clorhidrato de ciprofloxacino, un agente antimicrobiano sintético.
Ciprofloxacino, es una fluoroquinolona disponible como la sal clorohidrato monohidrato de 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3- ácido quinolincarboxílico de ácido. Su fórmula molecular es C17H18FN3O3 • HCl • H2O, y el peso molecular es 385,82.

MICROBIOLOGÍA
Ciprofloxacino ha demostrado ser activo contra la mayoría de las bacterias responsables de la otitis externa, como:

• Staphylococcus aureus
• Pseudomonas aeruginosa.

Se ha demostrado mediante estudios in vitro, que existe desarrollo de resistencia cruzada entre ciprofloxacino y el resto de las fluoroquinolonas. La aparición de resistencia bacteriana a las quinolonas puede desarrollarse mediante mecanismos cromosómicos o a través de plásmidos.

MECANISMO DE ACCIÓN
La acción bactericida de ciprofloxacino resulta de la interferencia con la enzima ADN girasa, que es necesaria para la síntesis del ADN bacteriano.

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, es diferente a la de los macrólidos. Por lo tanto, ciprofloxacino puede ser activo contra patógenos que son resistentes a estos antibióticos, y estos antibióticos pueden ser activos contra patógenos que son resistentes a ciprofloxacino.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino no fueron medidas después de una administración de 0,25 ml de Ciprofloxacino (dosis total: 0,5 mg de ciprofloxacino). Sin embargo, la concentración plasmática máxima de

ciprofloxacino se prevé que sea inferior a 5 ng / ml, tras la administración ótica.

Indicaciones:

CIPROVAL solución ótica es una quinolona antimicrobiana indicada en el tratamiento de infecciones óticas causadas por gérmenes sensibles a ciprofloxacino.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos: 3-7 gotas en el conducto auditivo externo tres veces al día durante 7 a 14 días.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Ciprofloxacino o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Se han realizado ocho pruebas de mutagenicidad *in vitro* con ciprofloxacino y los resultados de estas pruebas se enumeran a continuación:
Salmonella / prueba de microsoma (Negativo)
Ensayo de reparación del ADN en *E. coli* (Negativo)
Ensayo de mutación de Linfoma en ratón (Positivo)
Ensayo sobre la célula HGPRT del hámster chino V79 (Negativo)
Ensayo de transformación celular en el embrión de hamster sirio (Negativo)
Ensayo de mutación Puntual en Saccharomyces cerevisiae (Negativo)
Ensayo de entrecruzamiento mitótico y conversión genética en *S. cerevisiae* (Negativo)
Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos rata (Positivo)

Dos de las ocho pruebas *in vitro* fueron positivas, pero los resultados de las siguientes tres pruebas *in vivo* dieron resultados negativos:
Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata
Ensayo de micronúcleos (ratones)
Prueba dominante letal (ratones).

Estudios de fertilidad realizados en ratas con dosis orales de ciprofloxacino de hasta 100 mg/kg/día, no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad. Esto equivale a más de 100 veces la dosis máxima recomendada en el tratamiento de la otitis externa, asumiendo la absorción total de ciprofloxacino ótico dos veces al día.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron dolor en el lugar de la aplicación, prurito en el oído, sobreinfección por hongos en el oído y dolor de cabeza, cada uno de estos efectos adversos presento una incidencia de aproximadamente 2-3%.

Precauciones y Advertencias:

Sólo para uso ótico
CIPROVAL solución ótica está destinado sólo para uso tópico en el canal auditivo, no está formulado para la inyección, inhalación o uso oftálmico.

Se debe descontinuar el tratamiento con CIPROVAL® ótico a la primera aparición de prurito o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Al igual que con otros preparados antibacterianos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo levaduras y hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe suspender el tratamiento con CIPROVAL y debe instituirse una terapia alternativa.

Si la infección no mejora después de una semana de tratamiento, los cultivos pueden ayudar a guiar el tratamiento posterior.

Uso pediátrico:
La seguridad y eficacia de Ciprofloxacino ótico en lactantes menores de un año de edad no
Ha sido establecido. Por lo tanto, el uso de la solución ótica no se recomienda en niños menores de 1 año de edad.

No hay evidencia de que la administración ótica de las quinolonas tenga algún efecto sobre las articulaciones que soportan peso, a pesar de que la administración sistémica de algunas quinolonas ha demostrado que causa artropatía en animales inmaduros.

Uso en pacientes geriátricos:
No se observaron diferencias en la seguridad y eficacia de ciprofloxacino solución ótica entre pacientes geriátricos y pacientes jóvenes.

Información para los pacientes
Los pacientes deben ser advertidos de que CIPROVAL® solución ótica es sólo para uso ótico. No debe ser usado por inhalación, inyectable o por vía oftálmica.

Los pacientes deben de ser advertidos de interrumpir el tratamiento con CIPROVAL® solución ótica ante la primera aparición de alguna erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad

CIPROVAL® solución ótica debe utilizarse durante el tiempo recetado, aunque los síntomas mejoren.

El paciente debe ser aconsejado de seguir las siguientes instrucciones mientras está en tratamiento con CIPROVAL® Ótico.

• Lavarse las manos antes de usarlo.
• Caliente el recipiente, tomando el frasco entre las manos durante al menos por un minuto antes de la aplicación; esto con el fin de minimizar los posibles mareos que se puedan producir tras la instilación de una solución ótica fría en el canal auditivo.
• El paciente debe recostarse con el oído afectado hacia arriba, para luego depositar las gotas de CIPROVAL® Solución Ótica en el oído. Mantenga esta posición durante al menos un minuto para facilitar la penetración de las gotas en el oído.
• Repetir, si es necesario, en el otro oído.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Embarazo Categoría C. Estudios de reproducción animal no se han realizado con ciprofloxacino solución ótica. Tampoco existen estudios adecuados y bien controlados con ciprofloxacino solución ótica en mujeres embarazadas. Se debe tener precaución cuando se utiliza CIPROVAL® solución ótica en mujeres embarazadas.

Lactancia: Ciprofloxacino se excreta en la leche materna tras su administración oral o intravenosa. No se sabe si ciprofloxacino se excreta en la leche materna después del uso ótico. Debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones medicamentosas con la aplicación ótica de ciprofloxacino.

Sobredosificación:

No existe información sobre la sobredosis de ciprofloxacino de uso tópico en humanos, además tras la ingestión accidental de la solución ótica es poco probable la aparición de efectos adversos, debido a la limitada cantidad de ciprofloxacino en la solución.

En caso de producirse la ingesta accidental del contenido de CIPROVAL® Solución Ótica, se recomienda el monitoreo del paciente y en caso de presentar algún síntoma, instaurar el tratamiento de soporte y apoyo que fuera necesario.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

CLAVINEX DUO CD

Antibiótico



Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Amoxicilina 875 mg
Ácido Clavulánico 125 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Clavinex Duo CD: Envase con 14 y 20 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

CLAVINEX DUO CD es una asociación de Amoxicilina con ácido clavulánico, el primero es un derivado semi-sintético de la penicilina, estable a pH ácido. Por su parte el ácido clavulánico, también estable a pH ácido, es un inhibidor de beta-lactamasas, lo que aumenta la actividad antibacteriana de los antibióticos beta-lactámicos. El resultado de la asociación es una ampliación del espectro de actividad de Amoxicilina, volviéndose activa contra cepas productoras de beta-lactamasas.
Se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles productoras de -lactamasas como *H. influenzae, M. catarrhalis, H. parainfluenzae, K. pneumoniae, o S. aureus* susceptible a meticilina y *S. Pneumaniae*, incluidas cepas con susceptibilidad reducida a la penicilina.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de CLAVINEX DUO CD es el mismo que el de Amoxicilina por sí sola. Se sabe que Amoxicilina se une reversiblemente a una serie de enzimas que se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias (PBPs); estas enzimas están involucradas en los procesos de síntesis de la pared celular y de la división celular. Amoxicilina actuaría como un análogo estructural de uno de los sustratos de estas enzimas, produciéndose una interferencia en la síntesis de la pared celular, dando como resultado una pared celular defectuosa e inestable osmóticamente. Luego de esto la muerte de la bacteria ocurre mediante un proceso de lisis mediado por autolisinas como las peptidoglicano hidrolasas.
El ácido Clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a beta-lactamasas tipo I mediadas por cromosomas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
• La absorción de CLAVINEX DUO CD después de la administración oral del medicamento es buena. La administración de clavulanato de potasio concomitante con amoxicilina no afecta la farmacocinética de esta última, sin embargo, la administración concomitante de amoxicilina puede reportar un incremento en la absorción gastrointestinal y eliminación renal de clavulanato de potasio comparado con la administración de clavulanato de

potasio solo. Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio son generalmente estables en presencia de secreciones gástricas ácidas y son bien absorbidos después de una administración oral. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción y disminuye las intolerancias gastrointestinales de la asociación.

Distribución
• El peak de concentración plasmática tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico se alcanza entre 1 - 2,5 horas luego de la administración oral. Amoxicilina se une a las proteínas plasmáticas en un 17 - 20% y el ácido clavulánico en un 22 - 30%. Ambos cruzan la placenta y son distribuidos en bajas concentraciones en la leche. Amoxicilina/Ácido Clavulánico es capaz de atravesar el líquido cerebro espinal, pero las concentraciones alcanzadas son menores a la CIM de las bacterias habituales en dicha localización. La asociación posee buena distribución en la mucosa bronquial, fluido peritoneal y líquido pleural.

Metabolismo:
• Posee un tiempo de vida media de 1 hora para ambos compuestos y el ácido clavulánico posee extenso metabolismo hepático.

Excreción:
• Las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y ácido clavulánico declinan ambas de una manera bifásica y las vidas medias son similares. Luego de una administración oral en adultos con función renal normal, la vida media de eliminación de la amoxicilina es de 1 - 1,3 horas; el ácido clavulánico tiene una vida media de distribución de 0,28 horas y una vida media de eliminación de 0,78 - 1,2 horas. Los metabolitos de clavulanato de potasio no han podido ser aislados, aunque parece ser extensamente degradado. En adultos con función renal normal, la excreción urinaria, de amoxicilina y ácido clavulánico a las 6 - 8 horas corresponde a 50 a 73% y de 25 a 45% respectivamente. En pacientes con función renal deteriorada, las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y de ácido clavulánico son altas y las vidas medias de eliminación se prolongan, sin embargo, algunos pacientes no requieren disminución de la dosis a menos que el daño sea severo.

Indicaciones:

CLAVINEX DUO CD está indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas por cepas productoras de betalactamasas, del tracto respiratorio (incluyendo oído y nariz), del tracto urinario, de la piel y tejidos blandos, sepsis intraabdominal y osteomielitis, causados por organismos sensibles a la asociación determinado por antibiograma.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis usual adultos:
La Dosis usual recomendada es de 875/125 mg (1 comprimido dispersable)cada 12 horas.
Los tratamientos no deben durar más de 14 días.

Los comprimidos deben ser colocados en un vaso con agua y desintegrados hasta su completa disolución.
Administrar por vía oral.

Contraindicaciones:

CLAVINEX DUO CD está contraindicado en pacientes que presenten historial de reacciones alérgicas a cualquier penicilina o derivado, al ácido clavulánico, o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación. También en pacientes con historial de ictericia colestásica o disfunción hepática asociada con el uso de medicamentos que contengan amoxicilina y/o ácido clavulánico.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente son diarrea / heces blandas, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas y urticaria.
Otras reacciones menos frecuentes son: malestar abdominal, anorexia, flatulencia dispepsia, gastritis, estomatitis, glositis, enterocolitis, lengua oscurecida, vaginitis, mareos, dolor de cabeza, fiebre leve y trombocitosis.
Además han sido reportados los siguientes efectos para la los antibióticos de la familia de las ampicilinas: anemia, incluyendo anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénico, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis, decoloración dental. Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen prurito, angioedema, eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada, vasculitis, dermatitis.
Otros efectos adversos reportados son los de tipo neurológico, donde se describe cefalea, somnolencia, confusión, ansiedad, agitación e insomnio.También se ha reportado nefrotoxicidad.

Precauciones y Advertencias:

Existe riego de experimentar reacciones alérgicas cruzadas con cefalosporinas si el paciente es alérgico a estas últimas.
A pacientes con mononucleosis no se aconseja administrar CLAVINEX DUO CD por aumento en la probabilidad de aparición de rash eritematoso. Debe administrarse con precaución en pacientes con falla hepática.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado efectos fetotóxicos, estos estudios no han sido confirmados en humanos, por ende no hay información suficiente para determinar su seguridad cuando se administra en mujeres embarazadas. Administrarse sólo cuando los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna, por lo que debe usarse con precaución en mujeres amamantando

Interacciones:

El uso concomitante de CLAVINEX DUO CD con antibióticos aminoglicósidos como amikacina, dibekacina, framivetina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, puede producir una perdida de la eficacia del tratamiento con aminoglicósidos.

La administración de CLAVINEX DUO CD junto con desogestrel, drospirenona, etinodiol diacetato, etonogestrel, etinil estradiol, levonorgestrel, mestranol, norelgestromin, noretindrona, norgestimato, norgestrel puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de los medicamentos mencionados.

Si CLAVINEX DUO CD se administra conjuntamente con acenocumarol se incrementa el riesgo de hemorragia, al igual que si se administra con warfarina; si se administra conjuntamente con alopurinol existe un aumento de la probabilidad de experimentar rash.

La concomitancia de CLAVINEX DUO CD y metotrexato aumenta la toxicidad de metrotrexato, al administrar con probenecid o con pimienta negra incrementa las concentraciones séricas de CLAVINEX DUO, su administración junto a la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. CLAVINEX DUO CD administrado en conjunto con venlafaxina aumenta el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico.

Sobredosificación:

Los primeros signos clínicos de una sobredosificación son dolor abdominal, vómitos, diarrea, rash, hiperactividad o somnolencia.
Existen pacientes donde se reportó nefritis intersticial resultando en oliguria, y en algunos casos se ha producido cristaluria que puede conducir a falla renal, producto de una sobredosis de la asociación.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe descontinuar la administración, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. En caso de falla renal, esta debería desaparecer con la discontinuación de la administración del medicamento.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO FORTE



Antibiótico

Descripcion:

CLAVINEX Duo y CLAVINEX Duo FORTE son una combinación de ácido clavulánico y amoxicilina. El ácido clavulánico es un inhibidor de las betalactamasas y su asociación con antibióticos beta-lactámicos, permite ser activo frente a bacterias cuya resistencia se debe a la producción de esta enzima.

Composición:

COMPOSICIÓN SUSPENSIONES
Cada 5 mL de suspensión de CLAVINEX DUO 400/57 contiene:
Amoxicilina trihidrato 400 mg
Ácido Clavulánico 57 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución para reconstituir contiene:
Benzoato de sodio, ácido cítrico, agua purificada.

Cada 5 mL de suspensión de CLAVINEX DUO FORTE 800/57 contiene:
Amoxicilina trihidrato 800 mg
Ácido Clavulánico 57 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución para reconstituir contiene:
Benzoato de sodio, ácido cítrico anhidro, agua purificada.

Presentaciones:

Clavinex Duo 400/57 suspensión: Envase de 35 y 70 mL
Clavinex Duo Forte 800/57 suspensión: Envase de 35, 70 y 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

CLAVINEX DUO es una asociación de Amoxicilina con ácido clavulánico, el primero es un derivado semi-sintético de la penicilina, estable a pH ácido. Por su parte el ácido clavulánico, también estable a pH ácido, es un inhibidor de beta-lactamasas, lo que aumenta la actividad antibacteriana de los antibióticos beta-lactámicos. El resultado de la asociación es una ampliación del espectro de actividad de Amoxicilina, volviéndose activa contra cepas productoras de beta-lactamasas.
Se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles productoras de -lactamasas como *H. influenzae, M. catarrhalis, H. parainfluenzae, K. pneumoniae,* o *S. aureus* susceptible a meticilina y *S. Pneumaniae*, incluidas cepas con susceptibilidad reducida a la penicilina.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de CLAVINEX DUO es el mismo que el de Amoxicilina por sí sola. Se sabe que Amoxicilina se une reversiblemente a una serie de enzimas que se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias (PBPs); estas enzimas están involucradas en los procesos de síntesis de la pared celular y de la división celular. Amoxicilina actuaría como un análogo estructural de uno de los sustratos de estas enzimas, produciéndose una interferencia en la síntesis de la pared celular, dando como resultado una pared celular defectuosa e inestable osmóticamente. Luego de esto la muerte de la bacteria ocurre mediante un proceso de lisis mediado por autolisinas como las peptidoglicano hidrolasas.

El ácido Clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a beta-lactamasas tipo I mediadas por cromosomas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
• La absorción de CLAVINEX DUO después de la administración oral del medicamento es buena. La administración de clavulanato de potasio concomitante con amoxicilina no afecta la farmacocinética de esta última, sin embargo, la administración concomitante de amoxicilina puede reportar un incremento en la absorción gastrointestinal y eliminación renal de clavulanato de potasio comparado con la administración de clavulanato de potasio solo. Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio son generalmente estables en presencia de secreciones gástricas ácidas y son bien absorbidos después de una administración oral. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción y disminuye las intolerancias gastrointestinales de la asociación.

Distribución
• El peak de concentración plasmática tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico se alcanza entre 1 - 2,5 horas luego de la administración oral. Amoxicilina se une a las proteínas plasmáticas en un 17 - 20% y el ácido clavulánico en un 22 - 30%. Ambos cruzan la placenta y son distribuidos en bajas concentraciones en la leche. Amoxicilina/Ácido Clavulánico es capaz de atravesar el líquido cerebro espinal, pero las concentraciones alcanzadas son menores a la CIM de las bacterias habituales en dicha localización. La asociación posee buena distribución en la mucosa bronquial, fluido peritoneal y líquido pleural.

Metabolismo:
• Posee un tiempo de vida media de 1 hora aproximadamente para ambos compuestos y el ácido clavulánico posee extenso metabolismo hepático.

Excreción:
• Las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y ácido clavulánico declinan ambas de una manera bifásica y las vidas medias son similares. Luego de una administración oral en adultos con función renal normal, la vida media de eliminación de la amoxicilina es de 1 - 1,3 horas; el ácido clavulánico tiene una vida media de distribución de 0,28 horas y una vida media de eliminación de 0,78 - 1,2 horas. Los metabolitos de clavulanato de potasio no han podido ser aislados, aunque parece ser extensamente degradado. En adultos con función renal normal, la excreción urinaria, de amoxicilina y ácido clavulánico a las 6 - 8 horas corresponde a 50 a 73% y de 25 a 45% respectivamente. En pacientes con función renal deteriorada, las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y de ácido clavulánico son altas y las vidas medias de eliminación se prolongan, sin embargo, algunos pacientes no requieren disminución de la dosis a menos que el daño sea severo.

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, tracto urinario, de piel y tejidos blandos, sepsis intraabdominal, osteomielitis, producidos por microorganismos sensibles y productores de beta lactamasas demostrado por antibiograma.

Usado en infecciones causadas por microorganismos sensibles a Amoxicilina e infecciones causadas por microorganismos sensibles a Amoxicilina y productores de beta-lactamasas, como:

• Infecciones del tracto respiratorio alto: ej. tonsilitis, sinusitis, otitis media.
• Infecciones del tracto respiratorio bajo: ej. bronquitis crónicas agudas con exacerbaciones, bronco-neumonía.
• Infecciones del tracto genito-urinario: ej. cistitis, uretritis, pielonefritis, infecciones genitales femeninas.
• Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.
• Infecciones óseas y de articulaciones: ej. osteomielitis
• Otras infecciones: ej. aborto séptico, sepsis puerperal, sepsis intra-abdominal, septicemia, peritonitis, infecciones post-quirúrgicas.
• Profilaxis contra infecciones asociadas con procedimientos quirúrgicos mayores, tales como, cirugías gastro-intestinales, pelvis, cabeza y cuello, cardiacas, renales, reemplazo óseo y tracto biliar.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Adultos y niños de 40 Kg o más: 1 comprimido 2 veces al día para infecciones leves o moderadas.
Para infecciones del tracto respiratorio bajo, infecciones del tracto urinario complicadas o infecciones severas en otros sitios: 1 – 2 comprimidos 3 veces al día.

Profilaxis quirúrgica: procedimientos en adultos de menos de 1 hora de duración son efectivamente cubiertos con 1,2 g intravenoso administrado durante la inducción de la anestesia. Operaciones más largas requieren dosis repetitivas de varios días si el procedimiento tiene un riesgo significactivo de infección. Signos claros de infección en la operación requieren una terapia I.V. u oral post-operatoria.

Dosificación en falla renal: el ajuste de dosis debe realizarse de acuerdo al nivel máximo recomendado de Amoxicilina para adultos y niños.

Dosificación en falla hepática: monitorear la falla hepática en intervalos regulares para adultos y niños.

Dosificación en ancianos: no se necesita ajustar la dosis.

Dosis pediátrica usual:
La dosis usual recomendada es:

Niños mayores de 2 años de edad:

- 25/3,6 mg/Kg/día:
  2-6 años (13-21 Kg): 2,5 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.
  7-12 años (22-40 Kg): 5,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

- 45/6,4 mg/Kg/día:
  2-6 años (13-21 Kg): 5,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.
  7-12 años (22-40 Kg): 10,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

- 90/6,4 mg/Kg/día:
  2-6 años (13 -21 Kg): 5,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 800/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.
  7-12 años (22-40 Kg): 10,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 800/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Niños de 3 meses a 2 años de edad:
En los niños menores de 2 años de edad, la dosis debe ajustarse de acuerdo al peso corporal:

	Clavinex Duo	Clavinex Duo	Clavinex Duo Forte
	400/57 25/3,6	400/57 45/6,4	800/57 90/6,4
Peso Corporal (Kg)	mg/Kg/día	mg/Kg/día	mg/Kg/día
	(mL/dos veces al día)	(mL/dos veces al día)	(ml/dos veces al día)
2	0,3	0,6	0,6
3	0,5	0,8	0,8
4	0,6	1,1	1,1
5	0,8	1,4	1,4
6	0,9	1,7	1,7
7	1,1	2,0	2,0
8	1,3	2,3	2,3
9	1,4	2,5	2,5
10	1,6	2,8	2,8
11	1,7	3,1	3,1
12	1,9	3,4	3,4
13	2,0	3,7	3,7
14	2,2	3,9	3,9
15	2,3	4,2	4,2

No existe experiencia suficiente con Amoxicilina/ Ac Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral para realizar recomendaciones de dosificación en niños menores de 3 meses de edad.

Contraindicaciones:

CLAVINEX DUO está contraindicado en pacientes que presenten historial de reacciones alérgicas a cualquier penicilina o derivado, al ácido clavulánico, o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación. También en pacientes con historial de ictericia colestásica o disfunción hepática asociada con el uso de medicamentos que contengan amoxicilina y/o ácido clavulánico.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
Los estudios a largo plazo en animales no se han realizado para evaluar el potencial carcinogénico.

Mutagénesis
Todos los resultados de los distintos ensayos fueron negativos, excepto en el ensayo de linfoma de ratón in vitro donde una débil actividad se encontró a muy altas las concentraciones citotóxicas.

Deterioro de la fertilidad
Estudios con dosis orales de hasta 1.200 mg / kg / día (5,7 veces la dosis humana máxima, 1.480 mg/m2/día,

basándose en el área de superficie corporal) no encontraron efecto sobre la fertilidad y la actividad reproductora en ratas.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente son diarrea / heces blandas, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, urticaria y vaginitis.

Otras reacciones menos frecuentes son: malestar abdominal, flatulencia, cefalea.

Otras reacciones adversas, que se han asociado a la administración de antibióticos del tipo ampicilina, son indigestión, gastritis, estomatitis, glositis, lengua oscurecida, candidiasis muco cutánea, enterocolitis, colitis hemorrágica / pseudomembranosa, incremento moderado de las SGOT, SGPT, bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina, disfunción hepática (incluyendo hepatitis y ictericia colestásica), anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, leucopenia, agranulocitosis. Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen prurito, angioedema, eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada, vasculitis, dermatitis. Otros efectos adversos reportados son los de tipo neurológico, donde se describe agitación, ansiedad, cambios de animo, confusión convulsiones, mareos, insomnio, hiperactividad reversible.

Raramente se ha reportado nefritis intersticial, hematuria, cristaluria y decoloración dental.

Precauciones y Advertencias:

Existe riesgo de experimentar reacciones alérgicas cruzadas con cefalosporinas si el paciente es alérgico a estas últimas.

Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa tras la administración de casi todos los agentes antibacterianos, incluidos aquellos que poseen amoxicilina y ácido clavulánico, variando en severidad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento de *Clostridium difficile* cuya toxina es una causa primaria de colitis asociada a la administración de antibióticos.

Después de haberse diagnosticado colitis pseudomembranosa, se deben tomar las medidas terapéuticas correspondientes. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden a la interrupción del tratamiento. En casos moderados a graves, se debe considerar la restitución de líquidos y electrolitos, suplementos de proteínas y el tratamiento farmacológico clínicamente efectivo contra la colitis por *C. difficile.*

A pacientes con mononucleosis no se aconseja administrar CLAVINEX DUO por aumento en la probabilidad de aparición de rash eritematoso. Debe administrarse con precaución en pacientes con falla hepática.

Durante el tratamiento con amoxicilina / ácido clavulánico debe tenerse presente que existe la posibilidad de que se produzca una superinfección con patógenos micóticos o bacterianos resistentes a este antibiótico. Si se producen sobreinfecciones, el medicamento debe interrumpirse y / o iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado efectos fetotóxicos, estos estudios no han sido confirmados en humanos, por ende no hay información suficiente para determinar su seguridad cuando se administra en mujeres embarazadas. CLAVINEX DUO puede administrarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna, por lo que debe usarse con precaución en mujeres amamantando.

Interacciones:

El uso concomitante de CLAVINEX DUO con antibióticos aminoglicósidos como amikacina, dibekacina, framivetina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, puede producir una perdida de la eficacia del tratamiento con aminoglicósidos.

La administración de CLAVINEX DUO junto con desogestrel, drospirenona, etinodiol diacetato, etonogestrel, etinil estradiol, levonorgestrel, mestranol, norelgestromin, noretindrona, norgestimato, norgestrel puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de los medicamentos mencionados.

Si CLAVINEX DUO se administra conjuntamente con acenocumarol se incrementa el riesgo de hemorragia, al igual que si se administra con warfarina; si se administra conjuntamente con alopurinol existe un aumento de la probabilidad de experimentar rash.

La concomitancia de CLAVINEX DUO y metrotrexato aumenta la toxicidad de metrotrexato, al administración con probenecid o con pimienta negra incrementa las concentraciones séricas de CLAVINEX DUO, su administración junto a la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. CLAVINEX DUO administrado en conjunto con venlafaxina aumenta el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico.

Sobredosificación:

Los primeros signos clínicos de una sobredosificación son dolor abdominal, vómitos, diarrea, rash, hiperactividad o somnolencia.

Existen pacientes donde se reporto nefritis intersticial resultando en oliguria, y en algunos casos se ha producido cristaluria que puede conducir a falla renal, producto de una sobredosis de la asociación.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe descontinuar la administración, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. En caso de falla renal, esta debería desaparecer como resultado del fin de la administración del medicamento.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

CLIMAVAL

Terapia de reemplazo hormonal



Bibliografia:

1.Folleto producto Tibolona Comprimidos 2,5 mg, Publicado por electronic Medicines Compendium UK (eMC UK). Fecha revisión del texto: marzo/2016.

Descripcion:

Climaval contiene Tibolona, una hormona sexual sintética que pertenece al grupo de medicamentos para la Terapia Hormonal de Sustitución (THS).

Composición:

Cada comprimido contiene:
Tibolona 2, 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:
Tras la administración oral, la tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos que contribuyen al perfil farmacodinámico de Climaval. Dos de los metabolitos (3 -OH-tibolona y 3 -OH-tibolona) tienen actividad de tipo estrogénica, mientras que el tercer metabolito tiene actividad progestagénica y androgénica.
Climaval sustituye la pérdida de la producción de estrógenos en mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.
Climaval previene la pérdida ósea después de la menopausia o de la ovariectomía.

Eficacia clínica y seguridad:
• Alivio de los síntomas de deficiencia estrogénica
- El alivio de los síntomas de la menopausia por lo general ocurre durante las primeras semanas de tratamiento.
• Efectos sobre el endometrio y los patrones de sangrado.
- Se informó hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratadas con el producto referente de tibolona.
- Se informó amenorrea en el 88% de las mujeres que usaban el producto referente de tibolona 2,5 mg después de 12 meses de tratamiento. Se informó metrorragia y/o sangrado ocasional en el 32,6% de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento, y en el 11,6% de las mujeres después de 11-12 meses de uso.
• Prevención de la osteoporosis
- La deficiencia estrogénica en la menopausia está asociada con recambio óseo creciente y disminución de la masa ósea. La protección parece ser efectiva mientras continúa el tratamiento. Una vez interrumpida la TRH, la

masa ósea se pierde a una velocidad similar a la observada en mujeres no tratadas.
- En el estudio LIFT, el producto referente de tibolona redujo el número de mujeres (media de edad 68 años) con fracturas vertebrales nuevas en comparación con placebo durante los 3 años de tratamiento (ITT: Odds ratio producto referente de tibolona/placebo 0,57; IC del 95% [0,42; 0,78]).
- Después de 2 años de tratamiento con tibolona (2,5 mg), el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar fue del 2,6 ± 3,8%. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.
- El producto referente de tibolona (2,5 mg) también tuvo un efecto sobre la DMO de la cadera. En un estudio, el aumento después de 2 años fue del 0,7 ± 3,9% en cuello femoral y del 1,7 ± 3,0% en cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en esta región durante el tratamiento fue del 72,5%. Un segundo estudio reveló que el aumento después de 2 años era del 1,3 ± 5,1% en cuello femoral y del 2,9 ± 3,4% en cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en la región de la cadera durante el tratamiento fue del 84,7%.
• Efectos en las mamas
- En los estudios clínicos, la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con el producto referente de tibolona en comparación con placebo.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción y biotransformación:
Tras la administración oral, la tibolona se absorbe rápida y extensamente. El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre el grado de absorción.
Debido al rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de la tibolona son muy bajos.
Eliminación:
La tibolona se excreta principalmente como metabolitos conjugados (en su mayoría sulfatados). Parte del compuesto administrado se excreta en la orina, aunque la mayor parte se elimina en las heces.

Otras poblaciones especiales:
Se halló que los parámetros farmacocinéticos para la tibolona y sus metabolitos eran independientes de la función renal.

Datos preclínicos de seguridad:
En los estudios en animales, la tibolona tuvo actividad anti-fertilidad y embriotóxica en virtud de sus propiedades hormonales. La tibolona no fue teratogénica en ratones y ratas. Presentó potencial teratogénico en el conejo en dosis casi abortivas. La tibolona no es genotóxica en condiciones in vivo. Si bien se observó un efecto carcinogénico en ciertas razas de rata (tumores hepáticos) y ratón (tumores de vejiga), su relevancia clínica es incierta.

Mayores antecedentes en el documento PDF adjunto.

Indicaciones:

Climaval está indicado en:
• El tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, más de un año después de la menopausia.
• Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro que no toleran otros productos medicinales aprobados para la prevención de la osteoporosis, o tienen contraindicaciones para los mismos.

NOTA
Para todas las mujeres, la decisión de prescribir Climaval deberá basarse en una evaluación de los riesgos generales de cada paciente y, en particular en las que tienen más de 60 años de edad, deberá incluir la consideración del riesgo de accidente cerebrovascular

Posología y Administración:

La dosis es de un comprimido por día. Los comprimidos deberán ingerirse con un poco de agua u otra bebida, preferentemente a la misma hora todos los días.
Ancianas:
No es necesario un ajuste de la dosis en ancianas.
Población pediátrica:
Sin uso relevante de Climaval en la población pediátrica.

Forma de administración:
Vía oral.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Contraindicaciones:

• Embarazo y lactancia
• Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama – Tibolona aumentó el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en un ensayo controlado con placebo.
• Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por ej., cáncer de endometrio)
• Sangrado genital no diagnosticado
• Hiperplasia endometrial no tratada
• Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
• Conocimiento de trastornos trombofílicos (por ej., deficiencia de proteína C, proteína S, o antitrombina)
• Antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (por ej., angina, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT))
• Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática en la medida en que el hepatograma no se haya normalizado
• Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados
• Porfiria

Reacciones Adversas:

Esta sección describe los efectos no deseados que se registraron en 21 estudios controlados con placebo (incluido el estudio LIFT), con 4.079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1,25 ó 2,5 mg) del producto referente de tibolona y 3.476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios varió de 2 meses a 4,5 años.

La tabla adjunta muestra los efectos no deseados que ocurrieron con una frecuencia estadística y significativamente mayor durante el tratamiento con el producto referente de tibolona que con placebo.

Clase de órganos y sistemas	**Frecuentes** **>1%, <10%**	**Poco frecuentes** **>0,1%, <1%**	**Raros** **>0,01%, <0,1%**
Trastornos metabólicos y nutricionales		Edema**	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal inferior	Malestar abdominal**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Crecimiento anormal del pelo	Acné	Prurito**
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Secreción vaginal Engrosamiento del endometrio Hemorragia posmenopáusica Sensibilidad dolorosa en las mamas Prurito genital Candidiasis vaginal	Molestia en las mamas Infección fúngica Micosis vaginal Dolor de pezones	

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes >1%, <10%	Poco frecuentes >0,1%, <1%	Raros >0,01%, <0,1%
	Hemorragia vaginal Dolor pélvico Displasia cervical Secreción vaginal Vulvovaginitis		
Pruebas complementarias	Aumento de peso Frotis cervical anormal*		

* La mayoría consistió en cambios benignos. La patología del cuello uterino (carcinoma cervical) no aumentó con el producto referente de tibolona en comparación con placebo.
** Estas reacciones adversas se identificaron a través de la vigilancia post-comercialización. La categoría de frecuencia se estimó sobre la base de los ensayos clínicos relevantes.

Durante la comercialización se observaron otros efectos no deseados que incluyen: mareos, erupción cutánea, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos visuales (incluida visión borrosa), depresión, efectos sobre el sistema musculoesquelético como artralgia o mialgia, y cambios en los parámetros de la función hepática.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, Climaval sólo deberá iniciarse para los síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos se deberá realizar una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios al menos anualmente, y el tratamiento con Climaval sólo deberá continuar en la medida en que el beneficio compense el riesgo.
Los riesgos de accidente cerebrovascular, cáncer de mama y, en mujeres con útero intacto, cáncer de endometrio deberán evaluarse cuidadosamente en cada mujer, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características tanto del cáncer como del accidente cerebrovascular, en términos de su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.
La evidencia sobre los riesgos asociados con la TRH o la tibolona en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance de beneficios y riesgos en estas mujeres puede ser más favorable que en las de mayor edad.

Examen médico/seguimiento:
Antes de iniciar o reinstituir la TRH o la tibolona, se deberá realizar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (que incluye pelvis y mamas) deberá estar orientado por dicha historia clínica y por las contraindicaciones y advertencias de uso.
• Durante el tratamiento se recomienda realizar controles periódicos, cuya frecuencia y tipo deberán adaptarse a cada mujer. Se deberá informar a las mujeres qué cambios en las mamas deberán comunicar al médico o a la enfermera. Las pruebas complementarias, incluidos estudios de imágenes apropiados como mamografías, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de detección actualmente aceptadas, modificadas de acuerdo con las necesidades clínicas individuales.

Condiciones que requieren supervisión:
• Si cualquiera de las siguientes condiciones se presenta, ha ocurrido previamente, y/o se ha agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, se deberá supervisar minuciosamente a la paciente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con Climaval, en particular:
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos
- Factores de riesgo de tumores estrógeno-dependientes, por ej., familiar en primer grado con cáncer de mama
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)

- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para el retiro inmediato del tratamiento:
El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de descubrirse una contraindicación, y en las siguientes situaciones:
- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Cefalea migrañosa de comienzo reciente

Hiperplasia y carcinoma endometrial:
• Los datos disponibles de los ensayos controlados aleatorizados son contradictorios; sin embargo, estudios observacionales demostraron sistemáticamente que las mujeres a las que se indica el producto referente de tibolona en la práctica clínica normal tienen mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de endometrio. En estos estudios, el riesgo aumentó a mayor duración de uso. La tibolona aumenta el grosor de la pared endometrial, determinado mediante ecografía transvaginal.
• Durante los primeros meses de tratamiento puede ocurrir metrorragia y sangrado ocasional. Se deberá indicar a las mujeres que informen cualquier episodio de metrorragia o sangrado ocasional si aún está presente después de 6 meses de tratamiento, si comienza después de transcurrido ese período, o si continúa después de la interrupción del tratamiento. Se deberá derivar a la mujer para la realización de estudios ginecológicos, los cuales probablemente incluirán biopsia endometrial para excluir neoplasia maligna endometrial.

Cáncer de mama:
• La evidencia con respecto al riesgo de cáncer de mama asociado con la tibolona es poco concluyente. El Estudio del Millón de Mujeres (Million Women Study, MWS) identificó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la dosis de 2,5 mg. Este riesgo se puso de manifiesto en el transcurso de pocos años de uso y aumentó con la duración del tratamiento, con un retorno al nivel inicial a los pocos años (como máximo cinco) de la interrupción del tratamiento. Estos resultados no pudieron confirmarse en un estudio que utilizó la Base de Datos de Investigación en Medicina General (General Practice Research Database, GPRD).

Cáncer de ovario:
El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.
La evidencia epidemiológica de un metaanálisis amplio indica un ligero aumento del riesgo en mujeres que reciben TRH con estrógeno solo o con estrógenos-progestágenos combinados, que aparece dentro de los 5 años de uso y disminuye en el tiempo después de la interrupción del tratamiento.
Algunos otros estudios, incluido el ensayo de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (Women's Health Initiative, WHI), indican que el uso de TRH combinada puede estar asociado con un riesgo similar o ligeramente menor.
En el Estudio del Millón de Mujeres se demostró que el riesgo relativo de cáncer de ovario con el uso de tibolona era similar al riesgo asociado con el uso de otros tipos de TRH.

Tromboembolismo venoso:
• La TRH con estrógenos o estrógenos-progestágenos está asociada con un aumento de 1,3 - 3 veces del riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de dicho tipo de eventos es más probable durante el primer año de TRH que con posterioridad. En un estudio epidemiológico que utilizó una base de datos del Reino Unido, el riesgo de TEV asociado con la tibolona fue menor que el riesgo asociado con la TRH convencional, aunque sólo una pequeña proporción de mujeres usaban tibolona en ese momento y no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo en comparación con el no uso.
• Las pacientes con estados trombofílicos conocidos pueden tener un mayor riesgo de TEV y el uso de TRH o tibolona pueden contribuir a este riesgo. Por lo tanto, la TRH está contraindicada en estas pacientes.
• Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen uso de estrógeno, mayor edad, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m2), embarazo/período posparto, lupus eritematoso sistémico (LES), y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en el TEV. Al igual que en todos los pacientes durante el postoperatorio, es necesario considerar medidas preventivas para el TEV después de una cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una cirugía electiva se recomienda, de ser posible, suspender temporalmente la TRH o la tibolona 4 a 6 semanas antes. El tratamiento

no deberá reiniciarse hasta que la mujer haya reiniciado la movilidad completa.
• En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar en primer grado con antecedentes de trombosis en la juventud, se puede ofrecer la realización de pruebas de detección después de un cuidadoso asesoramiento sobre sus limitaciones (sólo una proporción de defectos trombofílicos se identifican en las pruebas de detección). Si se identifica un defecto trombofílico asociado con casos de trombosis en familiares o si el defecto es 'grave' (por ej., deficiencias de antitrombina, proteína S, o proteína C o una combinación de defectos), el uso de TRH o tibolona está contraindicado.
• Las mujeres que ya están recibiendo tratamiento anticoagulante requieren una cuidadosa consideración de la relación beneficio-riesgo del uso de TRH o tibolona.
•Si se desarrolla TEV después de iniciado el tratamiento, se deberá interrumpir la medicación. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si advierten un posible síntoma de tromboembolismo (por ej., hinchazón y dolor en una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC):
En los ensayos controlados aleatorizados no existe evidencia de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin AC existente que recibieron TRH con estrógenos-progestágenos combinados o estrógenos solos. En un estudio epidemiológico que utilizó la GPRD no se halló evidencia de protección contra el infarto de miocardio en mujeres posmenopáusicas que recibieron tibolona.

Accidente cerebrovascular isquémico:
• La tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico desde el primer año de tratamiento. El riesgo inicial de accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad y por lo tanto el efecto de la tibolona es mayor a edad más avanzada.

Otras condiciones:
• Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
• Climaval no debe ser usado como anticonceptivo.
• El tratamiento con tibolona genera una marcada disminución dosis-dependiente del colesterol HDL (de -16,7% con la dosis de 1,25 mg a -21,8% con la dosis de 2,5 mg después de 2 años). Los niveles de triglicéridos totales y lipoproteína(a) también disminuyeron. La disminución de los niveles de colesterol total y C-VLDL no fue dependiente de la dosis. Los niveles de C-LDL no se modificaron. Aún no se conocen las implicancias clínicas de estos hallazgos.
• Los estrógenos pueden causar retención de líquido, y por lo tanto se deberá observar cuidadosamente a las pacientes con disfunción cardíaca o renal.
• Se deberá seguir rigurosamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente durante el reemplazo estrogénico o la terapia de reemplazo hormonal, debido a que con la terapia estrogénica en esta condición se han informado casos raros de importantes aumentos de los triglicéridos en plasma que llevaron a pancreatitis.
• El tratamiento con tibolona causa una mínima disminución de la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG) y de los niveles de T4 total. Los niveles de T3 total no se vieron alterados. Tibolona reduce el nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que los niveles de globulina fijadora de corticoides (CBG) y de cortisol circulante permanecen invariables.
• El uso de TRH no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a usar TRH combinada continua o con estrógenos solos después de los 65 años de edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria:
Se desconoce si Climaval tiene algún efecto sobre el estado de alerta y la concentración.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
El uso de Climaval está contraindicado durante el embarazo. En caso de embarazo durante el uso de Climaval, el tratamiento deberá interrumpirse de inmediato. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a Climaval.
Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.
Lactancia:
El uso de Climaval está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad:
En los estudios en animales, tibolona tuvo actividad anti-fertilidad en virtud de sus propiedades hormonales.

Interacciones:

Debido a que tibolona puede aumentar la actividad fibrinolítica en la sangre, puede intensificar el efecto de los anticoagulantes. Este efecto se demostró con la warfarina. Por lo tanto, se deberá proceder con cautela durante el uso simultáneo de Climaval y anticoagulantes, especialmente al iniciar o interrumpir el tratamiento simultáneo con Climaval. De ser necesario, deberá ajustarse la dosis de warfarina.
Existe poca información sobre interacciones farmacocinéticas con tibolona. Un estudio in vivo reveló que el tratamiento simultáneo con tibolona afecta en grado moderado la farmacocinética del midazolam, un sustrato de la isoenzima 3A4 del citocromo P450. En función de ello, podrían esperarse interacciones farmacológicas con otros sustratos de la CYP3A4.
Los compuestos inductores de la CYP3A4 como los barbitúricos, la carbamazepina, la hidantoína y la rifampicina pueden aumentar el metabolismo de la tibolona y de este modo incidir en su efecto terapéutico.
Los preparados a base de hierbas que contienen Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y los progestágenos a través de la CYP3A4. Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos y los progestágenos puede causar reducción del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

Sobredosificación:

La toxicidad aguda de la tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se espera que ocurran síntomas tóxicos, aunque se tomen varios comprimidos juntos. En caso de sobredosis aguda, las mujeres pueden presentar náuseas, vómitos y sangrado vaginal. No se conoce antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático si fuera necesario.

Almacenaje:

Conservar a menos de 30ºC
Conservar en el envase original
Mantener el blíster en la caja para protegerlo de la luz, la humedad y el calor

CLONEX CD

Ansiolítico / Anticonvulsivante



Bibliografia:

1. Folleto producto clonazepam, publicado por la AEMPS. Febrero 2014.

Descripcion:

CLONEX CD contiene clonazepam, un anticonvulsivante, sedante, miorrelajante y con efecto ansiolítico

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Clonazepam 0,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido dispersable contiene:
Clonazepam 1 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido dispersable contiene:
Clonazepam 2 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

CLONEX CD 0,5 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
CLONEX CD 1 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
CLONEX CD 2 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas, tales como anticonvulsivante, sedante, miorrelajante y ansiolítico, que pueden deberse fundamentalmente a la inhibición postsináptica mediada por el GABA. Además estudios con animales, ponen de manifiesto efectos del clonazepam sobre la serotonina.

De acuerdo a datos obtenidos en animales y estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal o de otro tipo y ondas y puntas irregulares.
El clonazepam elimina de un modo más regular las alteraciones EEG generalizadas que las focales.

De acuerdo con estos resultados, el clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción exacto de clonazepam es desconocido, pero se piensa que sus propiedades farmacológicas están relacionadas con su capacidad para aumentar la actividad de ácido gamma amino-butírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el sistema nervioso central.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
Clonazepam se absorbe de forma rápida y casi total, posee una biodisponibilidad oral del 90 %. La concentración plasmática máxima se alcanza entre la primera y cuarta hora post administración.
Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado de equilibrio para un régimen de dosificación de una vez al día, son tres veces más altas que las alcanzadas después de una única dosis oral. La relación de acumulación pronosticada para regímenes de dosificación de 2 y 3 veces al día fueron respectivamente 5 y 7.
Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio tras dosis múltiples de 2 mg 3 veces al día por vía oral promediaron 55 ng/ml. La relación concentración plasmática-dosis de clonazepam es lineal. La concentración plasmática anticonvulsivante objetivo del clonazepam osciló de 20 a 70 ng/ml.

Distribución:
Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales. Posee un volumen de distribución de 3 L/Kg con una unión a proteínas plasmáticas del 82-86%. El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0,5-1 hora.

Metabolismo:
Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7-acetamino-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. El citocromo hepático C-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos.
Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

Excreción:
La vida media de eliminación es de 30-40 horas, con un aclaramiento de 55 ml/min.
En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces. El clonazepam no alterado que se excreta por la orina es generalmente menor al 2% de la dosis administrada.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Neonatos
La vida media de eliminación y valores de aclaramiento en los recién nacidos son similares a los descritos en los adultos.

Ancianos
La farmacocinética de clonazepam en pacientes de edad avanzada no ha sido establecida.

Pacientes con insuficiencia renal
La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de clonazepam. Basándose en el criterio farmacocinético no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con alteraciones en la función hepática
No se ha estudiado la farmacocinética de clonazepam en pacientes con alteraciones en la función hepática.

Indicaciones:

CLONEX® CD está indicado para el tratamiento de las crisis de pánico. Indicado, ya sea sólo o como co-adyuvante, en el tratamiento de las enfermedades epilépticas como:

• Ausencias típicas (pequeño mal)

• Ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut)
• Convulsiones mioclónicas
• Convulsiones atónicas
• Convulsiones tónico-clónicas (gran mal)
• Convulsiones parciales simples
• Convulsiones parciales complejas
• Convulsiones generalizadas tónico-clónicas secundarias

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Tratamiento de los ataques de pánico:

Dosis usual adultos:
Inicialmente 0.25 mg dos veces al día por tres días, luego 0.5 mg dos veces al día. La dosis se puede ir incrementando de 0.125 a 0.25 mg cada tres días hasta llegar a una dosis máxima de 4 mg día, dividido en tres tomas.

Cuando la terapia con clonazepam se va a discontinuar en pacientes con trastornos de pánico ó análogos, se debe discontinuar gradualmente de dosis de 0,125 mg 2 veces al día cada 3 días hasta que la droga es completamente eliminada.

Tratamiento como anticonvulsivante:

Dosis usual adultos:
Inicialmente 0.5 mg tres veces al día, la dosis se puede ir incrementando de 0.5 a 1 mg cada tres días, hasta llegar a una dosis máxima de 20 mg día, dividido en tres tomas.

Dosis pediátrica usual (como anticonvulsivante)
En niños mayores de 10 años o que pesen más de 30 Kg, la dosis recomendad es de 0,01 a 0,03 mg/Kg/día dividido en dos o tres dosis, la dosis se puede ir incrementando de 0,25 0,5 mg cada tres días, hasta llegar a una dosis máxima de 0,1 a 0,2 mg/Kg/día.

Contraindicaciones:

CLONEX® CD está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Clonazepam, a otras benzodiazepinas o a cualquier componente de la fórmula.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática grave, en coma, farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica.

Carcinogenesis:

Clonazepam y sus metabolitos no fueron mutagénicos en diferentes cepas bacterianas estudiadas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos años de duración con clonazepam. En un estudio crónico realizado durante 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento a la dosis máxima de 300 mg/kg/día.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg/día muestran una disminución en el número de gestaciones y en la supervivencia de las crías hasta el destete.

No se observaron efectos adversos materno o embrio-fetales en ratones o en ratas tras la administración oral de clonazepam durante la organogénesis a dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día respectivamente. En estudios con conejos tras la administración oral de clonazepam a dosis de 0,2, 1, 5, 10 ó 20 mg/kg/día se observaron malformaciones no relacionadas con la dosis (fisura del paladar, párpados abiertos, esternebras fundidas y defectos en las extremidades).

No se han realizado estudios toxicocinéticos con clonazepam y, por lo tanto, no se ha determinado el margen de seguridad para los efectos adversos observados en los estudios preclínicos. La relevancia de estos hallazgos para los pacientes no se conoce. Por ello, no puede descartarse la existencia de riesgo en el ser humano.

Reacciones Adversas:

Se han descrito las siguientes reacciones adversas cuando se administra clonazepam por vía oral.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis.

Trastornos psiquiátricos: disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión, desorientación, dependencia y síndrome de abstinencia.

En los pacientes tratados con CLONEX® CD puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente.

En raros casos se ha producido disminución de la líbido.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo, ataxia. Estos efectos secundarios son relativamente frecuentes. Suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Pueden prevenirse aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

En raros casos se ha observado cefalea y ataques epilépticos generalizados.

Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles, como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmus.

Se ha descrito amnesia anterógrada con la administración de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, y el riesgo de este efecto secundario aumenta conforme lo hace la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento.

En algunas formas de epilepsia puede producirse un aumento de la frecuencia de las crisis durante el tratamiento a largo plazo.

Trastornos oculares: es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles de la visión (diplopía).

Frecuente: nistagmus.

Trastornos cardiacos: se han descrito casos de insuficiencia cardiaca incluyendo parada cardiaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía i.v. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral previo, así como cuando se administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

Trastornos gastrointestinales: en raros casos se han observado náuseas y molestias epigástricas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: en raros casos se produce urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: relativamente frecuente aparece debilidad muscular. Este efecto secundario suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

Trastornos renales y urinarios: en raros casos puede producirse incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: en raros casos puede producirse disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: cansancio, efecto secundario relativamente frecuente que suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Exploraciones complementarias: en raros casos puede producirse una disminución en el recuento de plaquetas.

Población pediátrica
Trastornos endocrinos: se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: en los lactantes y niños pequeños, CLONEX® CD puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Precauciones y Advertencias:

Se han notificado casos comportamiento o pensamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de comportamiento o pensamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de comportamiento o pensamiento suicida.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de depresión y/o intento de suicidio.

Debe evitarse el uso concomitante de CLONEX® CD con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos tales como: sedación intensa, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular.

Al igual que sucede con todos los anticonvulsivantes, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con CLONEX® CD en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un "status" epiléptico. Si se considera reducir la dosis o suspender el medicamento, debe hacerse de forma paulatina. En estos casos está indicada una combinación con otros antiepilépticos.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes:
CLONEX® CD se debe utilizar con precaución en pacientes con apnea del sueño, insuficiencia pulmonar crónica, deterioro de la función renal o hepática, ataxia espinal o cerebelosa y antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Se considera que clonazepam es probablemente un agente no porfirogénico, aunque hay algunas evidencias contradictorias. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

La dosis de CLONEX® CD debe ajustarse individualmente con especial cuidado en los pacientes con neumopatías o hepatopatías, así como en quienes estén recibiendo antiepilépticos u otros fármacos de acción central. Los efectos sobre el aparato respiratorio pueden agravarse por obstrucciones preexistentes de las vías respiratorias o por daño cerebral, o si el paciente ha recibido otros fármacos que producen depresión respiratoria. Como norma, este efecto se puede evitar ajustando cuidadosamente la dosis de forma individual en cada paciente.

Uso pediátrico:
En lactantes y niños pequeños, CLONEX® CD puede causar un aumento de la producción de saliva y secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:
Generalmente en estos casos la dosis se debe reducir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
CLONEX® CD actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

Riesgo de dependencia:
Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psíquica. En particular, cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, es posible que aparezcan trastornos reversibles como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmus y visión doble (diplopía). Además, el riesgo de amnesia anterógrada, que puede ocurrir cuando se utilizan las benzodiazepinas a dosis terapéuticas, aumenta con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas. En algunos tipos de epilepsia, cuando el tratamiento es a largo plazo es posible un aumento en la frecuencia de los ataques.

El riesgo de dependencia, que aumenta en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogadicción.

Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado período de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se disminuye rápidamente o se suspende de forma brusca. Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, mialgias, ansiedad grave, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente.

En los casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca, debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento, incluso aunque haya sido de corta duración, finalizando siempre con una reducción gradual de la dosis diaria. El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta cuando las benzodiazepinas se utilizan junto con sedantes durante el día (tolerancia cruzada).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría D. A partir de los estudios preclínicos, no puede excluirse la posibilidad de que el clonazepam pueda provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las valoraciones epidemiológicas, existen indicios de que los fármacos antiepilépticos son teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar, a partir de los estudios epidemiológicos publicados, qué fármacos o combinaciones de fármacos son responsables de las alteraciones detectadas en los recién nacidos. Existe la posibilidad que estos defectos congénitos sean atribuibles en mayor medida a otros factores (p. ej.: factores genéticos) o a la propia epilepsia. En tales circunstancias, sólo se administrará CLONEX® CD a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto.

Durante el embarazo sólo se debe administrar CLONEX® CD cuando sea absolutamente necesario. La administración de dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades del latido fetal, así como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve o disminución de la capacidad de succión en el recién nacido. Debe tenerse presente que tanto el embarazo en sí como la suspensión brusca de la medicación pueden aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas.

Lactancia: Aunque se ha demostrado que el clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con CLONEX® CD no deben amamantar a sus hijos. Si el tratamiento con CLONEX® CD se considera absolutamente necesario, debe interrumpirse la lactancia materna.

Interacciones:

CLONEX® CD se puede administrar simultáneamente con uno o más fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues puede aumentar el riesgo de efectos secundarios. Si se decide asociar varios antiepilépticos u otro medicamento de acción central, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento concomitante con fenitoína o primidona puede cambiar las concentraciones plasmáticas de las mismas.

Los antiepilépticos tales como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico pueden aumentar el aclaramiento renal y por ello disminuir los niveles séricos de clonazepam cuando se administran simultáneamente.

La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un "status" epiléptico del tipo pequeño mal.

La fluoxetina y sertralina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no afectan a la farmacocinética del clonazepam cuando se administran conjuntamente.

Cuando se coadministra CLONEX® CD con depresores del SNC incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación, respiración y la hemodinámica pueden verse intensificados.

Sobredosificación:

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de CLONEX® CD rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.

Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado, como por ejemplo el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.

Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo, un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una vida media corta de alrededor de 1 hora. Por lo tanto, los pacientes a los que se les ha administrado flumazenilo requerirán monitorización después de que sus

efectos hayan desaparecido. Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como los antidepresivos tricíclicos

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

CLORANFENICOL

Antibiótico oftálmico



Descripcion:

CLORANFENICOL contiene cloranfenicol, un antibiótico, generalmente bacteriostático activo frente a bacterias gram positivas y gram negativas

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Cloranfenicol 0,5 g
Excipiente c.s.

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:
Cloranfenicol Levógiro 1,0 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario sellado con 10 ml
Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: Antibacteriano

Indicaciones:

Infecciones superficiales del ojo como: conjuntivitis microbianas agudas, keratitis, infecciones microbianas de las vías lacrimales, blefaritis u otras infecciones causadas por bacterias sensibles.
Este medicamento exige diagnóstico y supervisión médica.

Posología y Administración:

Uso: oftálmico
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual:
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:
Instilar 1 - 2 gotas de solución oftálmica en el saco conjuntival inferior 4 a 6 veces al día o aplicar 1 cm de ungüento cada 6 horas.

Contraindicaciones:

Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cloranfenicol o a alguno de sus excipientes, en el recién nacido, o pacientes con antecedentes de insuficiencia medular.
No administrar durante el periodo de embarazo y lactancia.

Reacciones Adversas:

En casos aislados se puede producir escozor pasajero. También se pueden presentar reacciones inflamatorias como ardor o picazón. Raramente se han reportado casos de toxicidad hematopoyética (incluyendo anemia aplásica y muerte) con el uso tópico de cloranfenicol. Estos casos se han asociado a una administración de cloranfenicol por periodos prolongados.

Precauciones y Advertencias:

Antes de aplicar este medicamento debe lavarse muy bien las manos.
Evitar que la punta del envase entre en contacto con el ojo, para prevenir la contaminación.
Luego de aplicar este medicamento debe mantener los ojos cerrados por 1 a 2 minutos.

Interacciones:

Usted debe consultar con su médico la conveniencia de usar este medicamento, si está utilizando otros, aunque al aplicarlo sobre los ojos el riesgo de interacciones es bajo.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

DASAVAL

Agente antineoplásico



Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Dasatinib (como monohidrato) 100 mg
Excipientes (c.s): Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Cada comprimido recubierto contiene:
Dasatinib (como monohidrato) 70 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina , lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Cada comprimido recubierto contiene:
Dasatinib (como monohidrato) 50 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina , lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Cada comprimido recubierto contiene:
Dasatinib (como monohidrato) 20 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Presentaciones:

Dasaval 20 mg: Estuches con 60 comprimidos recubiertos
Dasaval 50 mg: Estuches con 60 comprimidos recubiertos
Dasaval 70 mg: Estuches con 60 comprimidos recubiertos
Dasaval 100 mg: Estuches con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Dasatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa (agente antineoplásico o citostático). En concentraciones nanomolares, el dasatinib inhibe las siguientes quinasas: BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, y PDGFR . Sobre la base de los estudios de modelado, se prevé que el dasatinib se unirá a varias conformaciones de la quinasa ABL.
In vitro, el dasatinib demostró actividad en líneas celulares de leucemia que representaban variantes de la enfermedad sensibles y resistentes al mesilato de imatinib. El dasatinib inhibió el crecimiento de líneas celulares de leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) con sobreexpresión de BCR-ABL. En las condiciones de los ensayos, el dasatinib pudo vencer la resistencia al imatinib causada por mutaciones del dominio quinasa de BCR-ABL, activación de vías de señalización alternativas que involucran quinasas de la

familia SRC (LYN, HCK), y sobreexpresión de genes multirresistentes.

Farmacodinamia:

Electrofisiología cardíaca:
De 2440 pacientes tratados con dasatinib con todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos, en 16 pacientes (<1%) se informó prolongación del QTc como reacción adversa. Veintidós pacientes (1%) experimentaron QTcF > 500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con dasatinib 70 mg BID en cinco estudios de fase 2, el cambio máximo medio en el QTcF (límite superior del IC del 90%) desde el inicio varió de 7 ms a 13,4 ms.

Un análisis de los datos de cinco estudios de fase 2 en pacientes (70 mg BID) y un estudio de fase 1 en sujetos sanos (dosis única de 100 mg) indica que existe un aumento máximo de 3 a 6 milisegundos en el intervalo QTc corregido por Fridericia desde el inicio en sujetos tratados con dosis terapéuticas de dasatinib, con límites superiores del intervalo de confianza del 95% asociado <10 mseg.

Farmacocinética:
Bioquievalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

La farmacocinética del dasatinib presenta aumentos proporcionales a la dosis en el AUC y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg/día (0,15 veces la dosis mínima recomendada aprobada) a 240 mg/día (1,7 veces la dosis máxima recomendada aprobada).

Con 100 mg QD, la concentración máxima en estado de equilibrio (Cmáx) es de 82,2 ng/mL (CV% 69%), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) es de 397 ng/mL*h (CV% 55%). La eliminación de dasatinib no varía en el tiempo. Cuando se administra a sujetos adultos sanos en forma de comprimidos disueltos en jugo, la relación de las medias geométricas ajustada fue de 0,97 (IC del 90%: 0,85; 1,10) para la Cmáx y de 0,84 (IC del 90%: 0,78; 0,91) para el AUC en comparación con los comprimidos intactos.

Absorción:
Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) del dasatinib se observan entre 0,5 horas y 6 horas (Tmáx) después de la administración oral.

Efecto de los alimentos:
Una comida rica en grasas aumentó un 14% la media del AUC del dasatinib después de una sola dosis de 100 mg. El contenido calórico total de la comida rica en grasas era de 985 kcal. Las calorías derivadas de grasas, carbohidratos y proteínas de la comida rica en grasas eran del 52%, 34%, y 14%.

Distribución:
El volumen aparente de distribución es de 2505 L (CV% 93%).
La unión del dasatinib a proteínas plasmáticas humanas in vitro fue aproximadamente del 96% y la de su metabolito activo fue del 93%, independientemente de la concentración en el rango de 100 ng/mL a 500 ng/mL.

El dasatinib es un sustrato de la P-gp in vitro.

Eliminación:
La vida media de eliminación terminal promedio del dasatinib es de 3 horas a 5 horas. La media de la depuración total aparente es de 363,8 L/h (CV% 81,3%).

Metabolismo:
En humanos, el dasatinib es metabolizado principalmente por la CYP3A4. La CYP3A4 es la principal enzima responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas flavina monooxigenasa 3 (FMO-3) y uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) también participan en la formación de los metabolitos del dasatinib.

La exposición del metabolito activo, que es equipotente al dasatinib, representa aproximadamente el 5% del AUC del dasatinib. Es improbable que el metabolito activo del dasatinib desempeñe un papel importante en la farmacología observada del medicamento. El dasatinib también tiene varios otros metabolitos oxidativos inactivos.

Excreción:
Se elimina principalmente en las heces. Después de una sola dosis oral radiomarcada de dasatinib, el 4% de la

radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 85% en las heces dentro de los 10 días. El dasatinib sin cambios representó el 0,1% de la dosis administrada eliminada en la orina y el 19% de la dosis administrada eliminada en las heces, y el resto se eliminó en forma de metabolitos.

Poblaciones específicas:
La edad (15 a 86 años), el sexo y la insuficiencia renal (depuración de creatinina de 21,6 mL/min a 342,3 mL/min estimada mediante Cockcroft Gault) no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del dasatinib.

Pacientes con insuficiencia hepática:
En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) tuvieron disminuciones del 47% en la media de la Cmáx y del 8% en la media del AUC. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) tuvieron disminuciones del 43% en la media de la Cmáx y del 28% en la media del AUC, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:
En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administraron dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día de dasatinib a ratas. La dosis máxima dio lugar a un nivel de exposición plasmática al fármaco (AUC) aproximadamente del 60% de la exposición en humanos con 100 mg una vez al día. El dasatinib indujo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas y papilomas de células escamosas en el útero y el cuello de útero de las hembras que recibieron dosis altas y adenoma de próstata en los machos tratados con dosis bajas.

El dasatinib fue clastogénico cuando se evaluó in vitro en células de ovario de hámster chino, con y sin activación metabólica. El dasatinib no fue mutagénico cuando se evaluó en un ensayo de células bacterianas in vitro (prueba de Ames) y no fue genotóxico en el estudio de micronúcleos de rata in vivo.

El dasatinib no afectó el apareamiento ni la fertilidad de ratas macho y hembra con una exposición plasmática al fármaco (AUC) similar a la exposición en humanos con 100 mg diarios. En los estudios de dosis repetidas, la administración de dasatinib dio lugar a menor tamaño y secreción de las vesículas seminales, y próstata, vesículas seminales y testículos inmaduros. La administración de dasatinib causó inflamación y mineralización uterina en monos, y ovarios quísticos e hipertrofia de los ovarios en roedores.

Indicaciones:

Dasatinib comprimidos está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
• leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.
• LMC Ph+ crónica, acelerada o en crisis blástica mieloide o linfoide con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
• leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Dasatinib está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con:
• LMC Ph+ en fase crónica.
• LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.

Posología y Administración:

Posología de dasatinib comprimidos en pacientes adultos:
La dosis inicial recomendada de dasatinib comprimidos para la LMC en fase crónica en adultos es de 100 mg por vía oral una vez al día. La dosis inicial recomendada de dasatinib comprimidos para la LMC en fase acelerada, la LMC en crisis blástica mieloide o linfoide, o la LLA Ph+ en adultos es de 140 mg por vía oral una vez al día. No se deberán triturar, cortar ni masticar los comprimidos; deberán tragarse enteros. Dasatinib comprimidos puede tomarse con o sin las comidas, ya sea por la mañana o por la noche.

Población pediátrica (LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo y LLA cromosoma Filadelfia positivo): La dosis en niños y adolescentes se basa en el peso corporal (ver Tabla 1). Dasatinib se administra una vez al día vía oral. La dosis se debe volver a calcular cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal, o más a menudo si es necesario. Los comprimidos no están recomendados en pacientes que pesen menos de 10 kg; el polvo para suspensión oral se debe utilizar para estos pacientes. Se recomienda el aumento o la reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente y la tolerabilidad. No hay experiencia con Dasatinib en el tratamiento de niños menores de 1 año.

La dosis inicial diaria recomendada de Dasatinib comprimidos recubiertos en pacientes pediátricos se encuentra en la Tabla 1.

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Los datos descritos abajo reflejan la exposición de Dasatinib como tratamiento único a todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos (N=2.900) incluyendo 324 pacientes adultos de nuevo diagnóstico con LMC en fase crónica, 2.388 pacientes adultos con LMC de fase avanzada o crónica resistentes o intolerantes a imatinib o LLA Ph+, y 188 pacientes pediátricos.

En los 2712 pacientes adultos tanto con LMC en fase crónica o en fase avanzada como con LLA Ph+, la media de duración del tratamiento fue de 19,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). En un ensayo aleatorizado en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico la mediana de duración del tratamiento fue de 60 meses, aproximadamente. La mediana de la duración del tratamiento en 1.618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango de 0 a 92,9 meses). La mediana de la duración del tratamiento en 1.094 pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ fue de 6,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). Entre 188 pacientes en estudios pediátricos, la mediana de duración del tratamiento fue de 26,3 meses (rango de 0 a 99,6 meses). En el subconjunto de 130 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica tratados con Dasatinib, la mediana de duración del tratamiento fue de 42,3 meses (rango de 0,1 a 99,6 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. En la población global de 2.712 pacientes adultos tratados con Dasatinib, 520 (19%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad global de Dasatinib en la población pediátrica con LMC Ph+ en fase crónica fue similar al de la población de adultos, con independencia de la formulación, con la excepción de que no se notificó derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar o hipertensión pulmonar en la población pediátrica. De los 130 pacientes pediátricos tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica, 2 (1,5%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con Dasatinib utilizado como tratamiento único en ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización (Tabla 5). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); no conocida (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles).
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Precauciones y Advertencias:

Interacciones clínicamente relevantes:
Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad.

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib.

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4.

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H2) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Dasatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

Poblaciones especiales:
Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada.
Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en ancianos:
De los 2712 pacientes de los estudios clínicos de dasatinib, 617 (23%) tenían 65 años de edad y más, y 123 (5%) tenían 75 años de edad y más. No se observaron diferencias en la respuesta citogenética completa confirmada (RCCc) y la RMM entre pacientes ancianos y jóvenes. Si bien el perfil de seguridad del dasatinib en la población anciana fue similar al observado en la población joven, los pacientes de 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente informadas de fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia digestiva baja y alteración del apetito, y tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas informadas con menos frecuencia de distención abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y pérdida de peso, y deberán ser controlados cuidadosamente.

Reacciones adversas importantes:
Mielosupresión:
El tratamiento con dasatinib está asociado con trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (grado 3 ó 4 según NCI CTCAE), las cuales ocurren más tempranamente y con más frecuencia en los pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ ALL que en los pacientes con LMC en fase crónica CML.

En pacientes con LMC en fase crónica, realizar hemogramas completos (HC) cada 2 semanas durante 12 semanas y luego cada 3 meses o según indicación clínica. En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, realizar HC semanales durante los primeros 2 meses y luego mensuales o según indicación clínica.

En general, la mielosupresión se revierte y suele manejarse suspendiendo temporalmente la administración de dasatinib y/o reduciendo su dosis.

Hemorragia:
El dasatinib puede causar hemorragia grave y fatal. En todos los estudios clínicos de LMC o LLA Ph+ hubo hemorragias en el sistema nervioso central (SMC) de grado ≥3, incluyendo casos incluidas las fatales, que ocurrieron en el <1% de los pacientes que recibían dasatinib. La incidencia de hemorragia de grado 3/4 en pacientes adultos fue del 5,8% y en general se requirió interrupción del tratamiento y transfusiones. La incidencia de hemorragia de grado 5 en pacientes adultos fue del 0,4%. El sitio de hemorragia más frecuente fue el aparato digestivo. En su mayoría, los sangrados en los estudios clínicos estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Además de causar trombocitopenia en humanos, el dasatinib causó disfunción plaquetaria in vitro.
Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Retención de líquidos:
El dasatinib puede causar retención de líquidos. Después de 5 años de seguimiento en el estudio aleatorizado en adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (n=258), se informó retención de líquidos de grado 3 ó 4 en el 5% de los pacientes, que incluyó 3% de los pacientes con derrame pleural de grado 3 ó 4. En pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente o con resistencia o intolerancia al imatinib, se observó retención de líquidos de grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes tratados con dasatinib en la dosis recomendada (n=548). En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con dasatinib en la dosis recomendada (n=304) se informó retención de líquidos de grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural de grado 3 ó 4 informado en el 7% de los pacientes.
Los pacientes que desarrollen síntomas de derrame pleural o retención de líquidos de otro tipo, como aparición o agravamiento de disnea con el ejercicio o en reposo, dolor torácico pleurítico, o tos seca deberán ser evaluados de inmediato con una radiografía de tórax u otro estudio de diagnóstico por imágenes según corresponda. En general, los eventos de retención de líquidos se trataron con medidas de apoyo que pueden incluir diuréticos o ciclos cortos de corticoides. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Toxicidad cardiovascular:
El dasatinib puede causar disfunción cardíaca. Después de 5 años de seguimiento en el estudio aleatorizado en adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (n=258) se observaron las siguientes reacciones adversas cardíacas: eventos cardíacos isquémicos (3,9% dasatinib vs. 1,6% imatinib), retención de líquidos por causas cardíacas (8,5% dasatinib vs. 3,9% imatinib), y trastornos de la conducción, con mayor frecuencia arritmia y palpitaciones (7,0% dasatinib vs. 5,0% imatinib). Hubo dos casos (0,8%) de enfermedad arterial periférica oclusiva con imatinib y 2 (0,8%) ataques isquémicos transitorios con dasatinib. Controlar a los pacientes para detectar signos o síntomas compatibles con disfunción cardíaca y tratar apropiadamente.

Hipertensión arterial pulmonar:
El dasatinib puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en cualquier momento después de iniciado el tratamiento, incluso después de más de 1 año de tratamiento. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia, y retención de líquidos. La HAP puede revertirse tras la discontinuación del dasatinib. Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar y durante el tratamiento con dasatinib. Si se confirma HAP interrumpir permanentemente el uso de dasatinib.

Prolongación del QT:
El dasatinib puede aumentar el riesgo de prolongación del QTc en los pacientes, incluyendo aquéllos con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que causan prolongación del QT, y tratamiento acumulado con antraciclinas en dosis altas. Corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de y durante la administración de dasatinib.

Reacciones cutáneas graves:
Se informaron casos de reacciones mucocutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con dasatinib. Interrumpir permanentemente en pacientes que experimenten

una reacción mucocutánea grave durante el tratamiento si no se identifica otra etiología.

Síndrome de lisis tumoral:
Se informó síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia al tratamiento previo con imatinib, principalmente en la enfermedad en fase avanzada. Debido al potencial de síndrome de lisis tumoral, mantener una hidratación adecuada, corregir los niveles de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, y controlar los niveles de electrolitos. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o con una elevada carga tumoral pueden tener mayor riesgo y deberán ser controlados con mayor frecuencia.

Toxicidad embriofetal:
Sobre la base de los escasos datos en humanos, el dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se informaron efectos farmacológicos adversos del dasatinib que incluyeron hidropesía fetal, leucopenia fetal, y trombocitopenia fetal con la exposición materna al dasatinib. Recomendar a las mujeres en edad fértil y a los hombres con parejas en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con dasatinib y hasta 30 días después de la última dosis.

Microangiopatía trombótica (MAT):
Los inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo informes de casos individuales para Dasatinib. Si se asocian hallazgos de laboratorio o clínicos con MAT en un paciente que recibe Dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento con Dasatinib y se debe realizar una evaluación de la MAT, incluida la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13. No debe reanudarse el tratamiento con Dasatinib si el anticuerpo anti-ADAMTS13 se eleva junto con una baja actividad de ADAMTS13.

Reactivación del virus de la hepatitis B:
Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.
Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Dasatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Dasatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Efectos en el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos:
En ensayos pediátricos de Dasatinib en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica resistentes/intolerantes a imatinib y en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica sin tratamiento previo después de al menos 2 años de tratamiento, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento asociados al crecimiento y desarrollo óseo en 6 (4,6%) pacientes, uno de los cuales fue grave en intensidad (Retraso del crecimiento Grado 3). Estos 6 casos incluyeron casos de fusión epifisaria retardada, osteopenia, retraso en el crecimiento y ginecomastia. Estos resultados fueron difíciles de interpretar en el contexto de enfermedad crónicas tales como LMC y requieren un seguimiento a largo plazo.

En ensayos pediátricos de Dasatinib en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico después de un máximo de 2 años de tratamiento, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, asociados al crecimiento óseo y al desarrollo en 1 (0,6%) paciente. Este caso fue una osteopenia de Grado 1.

En los ensayos clínicos, se ha observado retraso en el crecimiento en pacientes pediátricos tratados con Dasatinib. Se recomienda la monitorización del crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

Excipientes: Lactosa
Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa o galactosa deben ser monitorizados por el médico tratante y evaluar el riesgo-beneficio en su administración.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Resumen de riesgos:
Sobre la base de los escasos datos en humanos, el dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se informaron efectos farmacológicos adversos que incluyeron hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna al dasatinib. En los estudios de reproducción en ratas se demostró elevada mortalidad durante la organogénesis, el período fetal, y en neonatos. Se observaron malformaciones esqueléticas en algunos embriones de rata y conejo sobrevivientes. Estos hallazgos ocurrieron con concentraciones plasmáticas de dasatinib por debajo de las observadas en humanos que recibían dosis terapéuticas de dasatinib. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.
En la población general estadounidense, el riesgo hereditario de defectos congénitos mayores es del 2% al 4% y el de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos confirmados clínicamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales:
Se informó transferencia transplacentaria del dasatinib. Se midieron concentraciones de dasatinib en plasma fetal y líquido amniótico comparables a las observadas en el plasma materno. Se informaron hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna al dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos y pueden causar daño fetal o muerte neonatal.

Datos:
Datos en humanos
Sobre la base de la experiencia en humanos, se sospecha que el dasatinib causa malformaciones congénitas, incluidos defectos del tubo neural, y efectos farmacológicos nocivos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

Datos en animales
En los estudios preclínicos se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos con concentraciones plasmáticas por debajo de las observadas en pacientes que reciben dosis terapéuticas de dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como en conejos, las dosis mínimas evaluadas de dasatinib (rata: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m2/día] y conejo: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m2/día]) causaron toxicidad embriofetal. Estas dosis produjeron AUC maternos de 105 ng•h/mL y 44 ng•h/mL (0,1 veces el AUC en humanos) en ratas y conejos, respectivamente. La toxicidad embriofetal incluyó malformaciones esqueléticas en diferentes sitios (escápula, húmero, fémur, radio, costillas, y clavícula), redujo la osificación (esternón, vértebras torácicas, lumbares y sacras, falanges de las patas delanteras, pelvis, y hueso hioides), edema, y microhepatía. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la administración de dasatinib desde el día de gestación (DG) 16 hasta el día de lactancia (DL) 20, desde el DG 21 hasta el DL 20, o desde el DL 4 hasta el DL 20 produjo una elevada mortalidad de las crías con exposiciones maternas que estaban por debajo de las exposiciones en pacientes tratadas con dasatinib a la dosis recomendada en el etiquetado.

Lactancia:

Resumen de riesgos:
No hay datos disponibles sobre la presencia de dasatinib en la leche materna, los efectos del fármaco en el lactante, ni los efectos del fármaco en la producción de leche materna. Sin embargo, el dasatinib está presente en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas serias del dasatinib en niños amamantados, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con dasatinib y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil:
El dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Anticoncepción:
Recomendar a las mujeres en edad fértil y a los hombres con parejas en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con dasatinib y hasta 30 días después de la última dosis.

Infertilidad:
Sobre la base de los datos en animales, el dasatinib puede causar daño en los tejidos reproductivos femeninos y masculinos.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre el dasatinib:

Inhibidores potentes de CYP3A4:
La coadministración de inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar las concentraciones de dasatinib. El aumento de las concentraciones de dasatinib puede incrementar el riesgo de toxicidad. Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4. Si no puede evitarse la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis de dasatinib.

Inductores potentes de CYP3A4:
La coadministración de dasatinib e inductores potentes de CYP3A puede reducir las concentraciones de dasatinib. La disminución de las concentraciones de dasatinib puede reducir su eficacia. Considerar otros medicamentos con menor potencial de inducción enzimática. Si no puede evitarse la administración concomitante de un inductor potente de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de dasatinib.

Medicamentos que reducen el ácido gástrico:
La coadministración de DASATINIB y un medicamento que reduce el ácido gástrico puede disminuir las concentraciones de dasatinib. La disminución de las concentraciones de dasatinib puede reducir su eficacia. No administrar agonistas H2 ni inhibidores de la bomba de protones con dasatinib. Considerar el uso de antiácidos en lugar de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones. Administrar el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de dasatinib. Evitar la administración simultánea de dasatinib con antiácidos.

Sobredosificación:

La experiencia de sobredosis con dasatinib en los estudios clínicos se limita a casos aislados. La mayor sobredosis, de 200 mg por día durante 1 semana, se informó en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión grave y hemorragia. Debido a que el dasatinib está asociado con mielosupresión grave, controlar cuidadosamente a los pacientes que tomen una dosis superior a la recomendada para detectar mielosupresión y administrar el tratamiento de apoyo apropiado.

La sobredosis aguda en animales estuvo asociada con cardiotoxicidad. La evidencia de cardiotoxicidad incluyó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular con dosis únicas ≥100 mg/kg (600 mg/m2) en roedores. Se observó una tendencia al aumento de la presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas ≥10 mg/kg (120 mg/m2).

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C
Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

DEPRAX

Antidepresivo



Descripcion:

DEPRAX contiene sertralina, un antidepresivo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Sertralina clorhidrato 50 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Sertralina clorhidrato 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Deprax 50 mg: Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos
Deprax 100 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

La farmacología de sertralina es compleja y en muchos aspectos se asemeja a la de otros agentes antidepresivos. En particular sertralina realiza su acción al potenciar los efectos farmacológicos de la serotonina (5-HT), perteneciendo así el grupo de los llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Dentro de éstos, sertralina es un potente y altamente selectivo inhibidor de la recaptación de serotonina y tiene poco o ningún efecto sobre otros neurotransmisores, como son norepinefrina y dopamina.

Sertralina impide la recaptación de serotonina a nivel del sistema nervioso central, incrementando las concentraciones del neurotransmisor en el espacio sináptico dando como resultado numerosos cambios funcionales asociados a la neurotransmición serotoninérgica.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de sertralina no esta completamente dilucidado, se sabe que es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina en la neurona presináptica, con muy poca o nula actividad sobre el resto de los neurotransmisores.

Los estudios in vitro han demostrado que sertralina no tiene afinidad significativa por receptores adrenérgicos (alfa1, alfa2, beta), colinérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos (5HT1A, 5HT1B, 5HT2), de GABA o los receptores de benzodiazepina. El antagonismo de estos receptores sido la hipótesis de que otras drogas psicotrópicas sean asociadas con diferentes efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares. También se ha visto que sertralina es capaz de disminuir el número de receptores Beta a nivel del sistema nervioso central y en estudios clínicos se ha demostrado que sertralina también bloquea la recaptación de serotonina en las plaquetas humanas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
La absorción de sertralina es prácticamente completa, independiente si se administra en la mañana o en la noche, la presencia de alimentos aumenta en un 25 % el promedio de los peak plasmáticos y disminuyen considerablemente el tiempo que se demora en alcanzar la concentración maxima.

Después de la administración oral de sertralina, una vez al día, durante 14 días, el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de sertralina, se alcanzaron entre las 4,5 y las 8,4 horas después de la administración. Las concentraciones al estado de equilibrio se alcanzan al cabo de aproximadamente una semana, tras el inicio del tratamiento con la administración de sertralina una vez al día.

Por otra parte la respuesta farmacológica inicial se puede empezar a apreciar una vez transcurridas las primeras dos semanas de tratamiento, mientras que el peak de la respuesta farmacológica se puede apreciar a las 6 semanas de tratamiento.

Distribución:
Sertralina posee un volumen de distribución de 20 L / Kg y una unión a proteínas plasmáticas del 99 % con concentraciones plasmáticas que van desde los 20 a los 500 ng./mL. Sertralina y N-desmetil-sertralina en concentraciones de 300 y 200 ng/mL no alteraron la unión a proteínas plasmáticas de otros fármacos que poseen una fuerte unión a las proteínas, es el caso por ejemplo de warfarina y propranolol.

Metabolismo:
Sertralina posee un extenso metabolismo de primer paso, la primera vía de metabolización que posee sertralina es la desmetilación, dando lugar a metabolitos con muy poca acción farmacológica. Producto de este metabolismo es el N-desmetil-sertralina, metabolito que posee un tiempo de vida media de 62 a 104 horas. Distintos estudios han demostrado que N-desmetil-sertralina es sustancialmente menos activo que la sertralina.

Tanto sertralina como N-desmetilsertralina se someten a desaminación oxidativa, subsiguientemente sufre reducción, hidroxilación y conjugación al glucurónido, para posteriormente ser eliminado. Sertralina posee un tiempo de vida media de 24 horas.

Excreción:
La excreción de los metabolitos conjugados de sertralina se da en un 40% a 45% por vía renal y otro 40% a 45% se elimina por las heces. Se puede recuperar entre un 12% y un 14% de la droga de manera inalterada en las heces.

Farmacocinética pediátrica
La farmacocinética de sertralina fue estudiada en niños con trastorno obsesivo-compulsivo. Distintos estudios sugieren que los pacientes pediátricos metabolizan sertralina con una eficiencia ligeramente mayor que los adultos. Sin embargo, dosis más bajas, pueden ser aconsejables para los pacientes pediátricos dado su menor peso corporal, especialmente en pacientes muy jóvenes (6 a 12 años de edad), a fin de evitar el exceso de droga en la sangre.

Efecto de la edad
El clearance plasmático de sertralina en pacientes de edad avanzada, tratados durante 14 días con dosis de 100 mg por día, fue de aproximadamente un 40% menos que el grupo de pacientes jóvenes. El mismo estudio mostró una disminución del clearance de desmetil-sertralina en varones mayores, pero no en las mujeres mayores. En general en ancianos se puede utilizar el mismo rango de dosificación que en los pacientes más jóvenes.

La enfermedad hepática:
Como puede predecirse a partir de su principal sitio de metabolización, la insuficiencia hepática puede afectar la eliminación de la sertralina. En pacientes con insuficiencia hepática crónica leve que recibieron 50 mg de sertralina por día durante 21 días, el clearance se redujo, lo que resulto en aproximadamente 3 veces mayor exposición a sertralina en comparación con el grupo de voluntarios sanos. La exposición a desmetil-sertralina fue de aproximadamente 2 veces superior en comparación con voluntarios sanos.

No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas entre los dos grupos. Los efectos de la sertralina en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave no han sido estudiados. Los resultados sugieren que el uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con cautela. Si

sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar una menor dosis o una menor frecuencia en la administración de la dosis.

Enfermedad renal:
La excreción del fármaco inalterado por la orina es una vía menor de eliminación. En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada, moderada a grave o grave (hemodiálisis), la farmacocinética y la unión a proteínas plasmáticas después de la administración de 200 mg de sertralina por día durante 21 días no fue alterada en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. Así, la farmacocinética de sertralina administrada en dosis múltiples parece no ser afectada por la insuficiencia renal.

Indicaciones:

Sertralina esta indicado para el tratamiento de la depresión, incluido el desorden depresivo mayor y prevención de la recidiva, desorden obsesivo compulsivo en adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad, desorden de pánico con o sin agorafobia, desorden debido a estrés post-traumático, desorden disfórico premenstrual y para el tratamiento de la fobia social.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
• Tratamiento del desorden depresivo mayor y del desorden obsesivo – compulsivo :
50 mg al día en una sola dosis, ya sea en la mañana o en la noche. La dosis se puede ir incrementando en intervalos de a lo menos una semana, hasta llegar a la dosis máxima de 200 mg por día.
• Tratamiento de los desordenes de pánico, de los desordenes de stress post – traumático y de la fobia social:
25 mg al día en una sola dosis, por una semana, luego incrementar la dosis a 50 mg por día. La dosis se puede ir incrementando en intervalos de a lo menos una semana, hasta llegar a la dosis máxima de 200 mg por día.
• Tratamiento de los desordenes disfóricos premenstruales:
50 mg al día en una sola dosis, en la mañana o en la tarde, durante todo el ciclo, La dosis se puede ir incrementando en intervalos de a lo menos una semana, hasta llegar a la dosis máxima de 150 mg por día.

En la fase lutea del ciclo la dosificación es de 50 mg por día y sólo durante la fase lutea la dosis se puede incrementar a 100 mg si fuese necesario, para lo cual en cada nueva fase lutea del ciclo se deberá comenzar con 50 mg por día antes de comenzar con la dosis de 100 mg por día.
No se cuenta con estudios a largo plazo que avalen su uso permanente.

Dosis pediátrica usual:
• Tratamiento de el desorden obsesivo – compulsivo:
Niños entre 6 y 12 años 25 mg al día en una sola dosis, ya sea en la mañana o en la noche. La dosis se puede ir incrementando en intervalos de a lo menos una semana, hasta llegar a la dosis máxima de 200 mg por día.
Niños entre 13 y 17 años 50 mg al día en una sola dosis, ya sea en la mañana o en la noche. La dosis se puede ir incrementando en intervalos de a lo menos una semana, hasta llegar a la dosis máxima de 200 mg por día.

El menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis por encima de 50mg.

Contraindicaciones:

Esta contraindicado el uso concomitante de sertralina junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).Casos de reacciones graves a veces fatales han sido reportados en pacientes tratados con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO).

Los síntomas de una interacción entre un ISRS y un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirio y coma. Estas reacciones también han sido reportados en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con un ISRS y han comenzado un tratamiento con un IMAO. Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, sertralina no debe utilizarse en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Del mismo modo, al menos 14 días debe pasar después de finalizar un tratamiento con sertralina antes de iniciar con un IMAO.

La administración de sertralina esta contraindicada a pacientes que se encuentran en tratamiento con pimozida.

No administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la Sertralina u a otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
Estudios de carcinogénesis de por vida se llevaron a cabo en ratones y ratas a dosis de hasta 40 mg / Kg / día. Estas dosis corresponden a 1 vez (ratones) y 2 veces (ratas) la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base mg/m2.

Hubo un aumento dosis-dependiente de los adenomas del hígado en ratones machos que reciben sertralina en 10-40 mg / Kg. (0,25-1,0 vez la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m2).

En ratones hembras o en ratas de ambos sexos que reciben el mismo tratamiento, no se observo aumento de los carcinomas hepatocelulares. Los adenomas hepáticos tienen una tasa variable de ocurrencia espontánea en el ratón y son de significado desconocido para los seres humanos. Hubo un aumento en los adenomas foliculares de la tiroides en ratas hembra que recibieron sertralina de 40 mg / Kg. (2 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m2), lo que no fue acompañado por una hiperplasia de la tiroides. Si bien hubo un aumento de adenocarcinomas uterinos en ratas que recibieron sertralina a 10-40 mg / kg (0.5-2.0 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg / m 2) en comparación con placebo, este efecto no esta claramente relacionada con la droga.

Mutagénesis
Sertralina no tuvo efectos genotóxicos, con o sin activación metabólica.

Deterioro de la Fertilidad
Una disminución de la fecundidad se ha visto en uno de los dos estudios en ratas a una dosis de 80 mg / Kg. (4 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m2).

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comunes reportados tras la administración de sertralina son: problemas en la eyaculación, sequedad de la boca, incremento de la sudoración, somnolencia, tremor, mareos, fatiga, dolor, malestar, dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, agitación, insomnio, disminución de la líbido.

Aunque los cambios en el deseo sexual, el rendimiento y satisfacción sexual a menudo se presentan como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, también pueden ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar tales experiencias adversas sexuales.

Los efectos adversos reportados en pacientes pediátricos generalmente son similares a los descritos en pacientes adultos. Sin embargo las reacciones adversas que a continuación se listan sólo se produjeron en estudios controlados realizados a pacientes pediátricos: fiebre, hiperkinesia, incontinencia urinaria, reacción agresiva, sinusitis, epistaxis y purpúrea.

Otros eventos adversos que se han reportado tras la administración de sertralina son:

Trastornos del sistema nervioso autónomo
Frecuentes: impotencia; poco frecuentes: sofocos, piel fría y húmeda, midriasis. Raras: palidez, glaucoma, priapismo, vasodilatación.

Generales
Frecuentes: dolor de espalda, astenia, malestar, aumento de peso; poco frecuentes: fiebre, escalofríos, edema generalizado. Raras: edema facial, estomatitis, reacción alérgica, alergia.

Cardiovasculares
Frecuentes: palpitaciones, dolor de pecho; poco frecuentes: hipertensión, taquicardia, mareo postural, hipotensión postural, edema periorbital, edema periférico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, edema, Raras: dolor de pecho precordial, dolor pectoral, agravación de la hipertensión, infarto de miocardio, accidente cerebro-vascular.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico
Frecuentes: hipertonía, hipoestesia; poco frecuentes: temblores, confusión, hipercinesia, vértigo, ataxia, migraña, coordinación anormal, hiperestesia, calambres en las piernas, marcha anormal, nistagmo, hipocinesia. Raras: disfonía, coma, discinesia, hipotonía, ptosis, coreoatetosis, hiporreflexia.

Trastornos de piel y anexos
Poco frecuentes: prurito, acné, urticaria, alopecia, piel seca, exantema eritematoso, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular. Raras: erupción folicular, eczema, dermatitis, dermatitis de contacto, erupción ampollosa, hipertricosis, decoloración de la piel, erupción pustular

Trastornos endocrinos
Poco frecuentes: sed. Raras: hipoglucemia, exoftalmos, ginecomastia. aftosa.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: aumento del apetito, melena; poco frecuentes: disfagia, caries dentales graves, eructos, esofagitis, gastroenteritis. Raras: glositis, hiperplasia gingival, hipo, estomatitis, tenesmo, colitis, diverticulitis, incontinencia fecal, gastritis, hemorragia rectal, hemorragia la úlcera péptica, proctitis, estomatitis ulcerativa, edema de lengua, ulceración de la lengua.

Hematopoyético, linfático, Hígado y sistema biliar
Raras: anemia, hemorragia ocular anterior cámara y función hepática anormal.

Trastornos del sistema musculoesquelético
Frecuentes: mialgia; poco frecuentes: artralgia, distonía, artrosis, calambres musculares, debilidad muscular.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: bostezos, la disfunción sexual masculina, la disfunción sexual femenina; poco frecuentes: depresión, amnesia, paroniria, labilidad emocional, apatía, sueños anormales, euforia, reacción paranoide, alucinaciones, reacción agresiva, agravada la depresión, delirios. Raras: síndrome de abstinencia, ideación suicida, aumento de la libido, el sonambulismo, la ilusión.

Trastornos del Sistema Respiratorio
Frecuentes: rinitis; poco frecuentes: tos, disnea, infección del tracto respiratorio, epistaxis, broncoespasmos, sinusitis; raras: hiperventilación, bradipnea, estridor, apnea, bronquitis, hemoptisis, hipoventilación, laringitis, laringitis.

Órganos de los sentidos
Frecuentes: tinitus, conjuntivitis infrecuentes: dolor de oído, dolor de ojos. Raras: hiperacusia, trastorno del laberinto, xeroftalmia, fotofobia, diplopía, lagrimeo anormal, escotoma, defectos del campo visual.

Trastornos del sistema urinario y reproductiva
Infrecuentes: cambios en la frecuencia de micción, poliuria, retención urinaria, disuria, nicturia, incontinencia urinaria, trastornos menstruales, dismenorrea, sangrado intermenstrual, hemorragia vaginal, amenorrea, leucorrea. Raras: cistitis, oliguria, pielonefritis, hematuria, dolor renal, estranguria, dolor de pecho femenino, la

menorragia, balanopostitis, aumento de las mamas, vaginitis atrófica, la mastitis aguda femenina.

Pruebas de laboratorio
En el hombre, las elevaciones asintomáticas de las transaminasas séricas (SGOT [o AST] y SGPT [o ALT]) se han reportado con poca frecuencia (aproximadamente 0,8%) en asociación con la administración de sertralina. Estas elevaciones de la enzima hepática suelen ocurrir dentro de 1 a 9 semanas de tratamiento de drogas y disminuir rápidamente tras la interrupción de drogas.

La administración de sertralina se asoció con pequeños aumentos promedio del colesterol total (aproximadamente el 3%) y los triglicéridos (aproximadamente el 5%), junto a una disminución promedio pequeña del ácido úrico sérico (aproximadamente 7%) sin importancia clínica aparente.

Desde que se comercializa sertralina se han descrito otras reacciones adversas que no se han incluido en los listados anteriores, estos eventos adversos que pueden no tener relación causal con la administración de sertralina, son los siguientes: insuficiencia renal aguda , reacción anafiláctica, angioedema, ceguera, neuritis óptica, cataratas, aumento de los tiempos de coagulación, bradicardia, bloqueo AV, arritmias auriculares, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular (incluyendo arritmias de tipo "torsade de pointes"), hipotiroidismo, agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia , leucopenia, trombocitopenia, síndrome similar al lupus, enfermedad del suero, hiperglucemia, galactorrea, hiperprolactinemia, síntomas extrapiramidales, crisis oculogírica, síndrome serotoninérgico, psicosis, hipertensión pulmonar, reacciones cutáneas graves, que pueden ser potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis, fotosensibilidad y otras enfermedades cutáneas graves, casos raros de pancreatitis, hígado y eventos características clínicas que ocurre en uno o más pacientes incluyen: aumento de las enzimas, aumento de la bilirrubina, hepatomegalia, hepatitis, ictericia, dolor abdominal, vómitos, insuficiencia hepática y la muerte.

Precauciones y Advertencias:

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas. Se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el pacienta presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes tanto pediátricos como adultos, tratados con antidepresivos; reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

Pacientes, tanto adultos como niños, con desorden depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o una exacerbación de la ideación y conducta suicida estén ellos o no tomando antidepresivos. Dicho riesgo puede persistir aunque ocurra una remisión significativa.

Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrechamente observados respecto del empeoramiento clínico de su depresión, suicidalidad y cambios inusuales en su comportamiento especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones).

Se debería considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluso la posible interrupción del tratamiento, en pacientes cuya depresión empeora, o que están experimentando tendencias suicidas o síntomas que pueden ser precursores del empeoramiento de la depresión o de las tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son severos, de abrupta aparición o no eran parte de los síntomas que presenta el paciente al inicio del tratamiento.

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general (aunque no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto / maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión es desconocido. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar, tal examen incluye una historia psiquiátrica detallada, antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que sertralina no está aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar. Se ha reportado la activación de episodios de manía / hipomanía después del tratamiento con sertralina en el 0.4 % de los pacientes.

Se han informado sangrados anormales durante el tratamiento con antidepresivos como sertralina. Por lo mismo se recomienda la monitorización del paciente al momento de instaurar la terapia y al momento de descontinuarla, misma recomendación se da, si se requiere al administrar concomitantemente sertralina con algún anti-inflamatorio no esteroidal, aspirina, u algún medicamento anticoagulante, como Warfarina, o que altere la normal coagulación de la sangre. Sertralina debe usarse con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad o condición que afecte su metabolismo o respuesta hemodinámica.

Se han notificado casos raros de función plaquetaria alterada y / o resultados anormales de los estudios de laboratorio en pacientes que toman Sertralina. Aunque ha habido reportes de sangrado anormal en varios pacientes tomando sertralina, no está claro si sertralina posee un papel causal.

El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno amenazante para la vida podría suscitarse tras el tratamiento con los ISRS y IRSN, incluido el tratamiento con sertralina. No es recomendable el uso de sertralina con otros medicamentos que aumenten el tono serotoninérgico, como son los precursores de serotonina (triptófanos), agonistas serotoninérgicos (triptanos) antidepresivos (incluyendo IMAOs), antipsicoticos, entre otros. Administrar con precaución y monitorización a pacientes con síndrome neuroléptico maligno, ya que, en la concomitancia con esta enfermedad, se incrementa el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico.

Una vez terminado el tratamiento se recomienda retirar el medicamento de manera gradual y programada, debido a que existe evidencia de que retirar el medicamento de manera abrupta produce síndrome de retirada, el cual se caracteriza por irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, y la hipomanía.

Sertralina se debe administrar con precaución a pacientes con daño o insuficiencia hepática debido a que en estos pacientes el clearance de sertralina esta disminuido, con lo cual se incrementan las concentraciones plasmáticas y el riesgo de intoxicación por sertralina, por lo cual se recomienda administrar dosis mas bajas o disminuir la frecuencia de la administración del medicamento.

La pérdida de peso significativa puede ser un resultado indeseable del tratamiento con sertralina en algunos pacientes, pero en promedio, las diferencias de los pacientes de los ensayos clínicos controlados eran mínimas, de 0.400 g a 0.900 g menos de peso, frente a los pacientes del grupo placebo. Sólo en raras ocasiones pacientes han descontinuado el tratamiento con sertralina debido a la pérdida de peso.

El tratamiento con sertralina no ha sido evaluado en pacientes con desordenes convulsivos, sin embargo se recomienda que el inicio de la terapia con sertralina se introduzca con precaución en pacientes con un trastorno convulsivo.

Sertralina se ha asociado con una disminución promedio del ácido úrico sérico de aproximadamente el 7%. La importancia clínica de este efecto uricosúrico débil es desconocido.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS y IRSN, incluyendo sertralina. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona

antidiurética (SIADH). Pacientes hipo-volemicos, adultos mayores o en tratamiento con diuréticos son más propensos a experimentar hiponatremia o síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética.

Uso pediátrico
La eficacia de sertralina para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) fue demostrada en un estudio controlado con placebo, en pacientes ambulatorios con edades de 6 a 17 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pediatría, excepto en los pacientes pediátricos con TOC.

Uso geriátrico
No se observaron diferencias en el patrón global de reacciones adversas entre pacientes geriátricos y pacientes jóvenes, y no se ha identificado diferencias en los patrones de seguridad entre los ancianos y los jóvenes.

Como con todos los medicamentos, no se puede descartar, una mayor sensibilidad por parte de algunos individuos de edad avanzada.

Los ISRS y IRSN, incluyendo sertralina, se han asociado a casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, quienes pueden tener un mayor riesgo de padecer algún evento adverso.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios epidemiológicos demuestran que la exposición por parte del feto a sertralina incrementa el riesgo de malformaciones congénitas.
En mujeres que se encuentran en el tercer trimestre de gestación, el uso de sertralina puede incrementar hasta en 6 veces el riesgo natural de que el recién nacido sufra de hipertensión pulmonar persistente.
El uso de sertralina durante el embarazo solo se justifica si los beneficios potenciales de la terapia justifican los posibles riesgos que corre el feto.

Lactancia: No se sabe si sertralina y sus principales metabolitos se distribuyen en la leche materna, debido a que muchos medicamentos se excretan por la leche materna, debe administrarse con precaución en mujeres que dan de amamantar o planean hacerlo.

Interacciones:

El uso concomitante de sertralina con medicamentos anticoagulantes como son Warfarina, acenocumarol, Abciximab, heparinas, heparinas de bajo peso molecular, anti-trombina, entre otros, incrementan el riesgo de producir sangrados, mismo efecto que produce la concomitancia de sertralina y los anti-inflamtorios no esteroidales como son el diclofenaco, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, dipirona, entre otros.

La administración concomitante de sertralina con agonistas serotoninérgicos, usados para el tratamiento de las jaquecas (como naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, entre otros), o con inhibidores de la monoamino oxidasa (fenelzina, selegilina, tranylcipromina, etc.) o con antidepresivos no selectivos (bupropion, venlafaxina) puede aumentar el riesgo de experimentar síndrome serotoninérgico.

La poca evidencia disponible sugiere que sertralina puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos (TCA), lo que resulta en mayores concentraciones séricas de TCA. La sertralina inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 2D6 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se co-administran y son metabolizados por esta vía, incluyendo los antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, duloxetina, imipramina, nortriptilina, etc.), lo que puede originar un posible síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de sertralina con eritromicina, iproniazid, isocarboxazid, linezolid, procarbazine, carbonato de litio, agonistas opiodes (tramadol) o St. John's Word (Hierba de San Juan) también aumenta el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico.

La concomitancia de sertralina con astemizol, droperidol y terfenadina pueden incrementar la cardiotoxicidad, prolongando el intervalo Q-T. El uso concomitante con cimetidina, metilfenidato y tipranavir aumentan las concentraciones séricas de sertralina. Por el contrario si se administra con efavirenz o danuravir, disminuyen las

concentraciones séricas de sertralina.

Si sertralina se administra junto con carbamazepina, clozapina, flecainide, fenitoina, o con propafenona, se o puede incrementar el riesgo intoxicación por estos últimos.

El uso concomitante de sertralina con alprazolam puede aumentar el riesgo de sedación y deterioro de la función psicomotora. Sertralina en concomitancia con dihidroepiandrosterona puede producir la aparición de síntomas maniacos. Puede llegar a presentarse parkinsonismo si se administra flufenazina con sertralina, la combinación de este último con furazolidona podría ocasionar debilidad muscular e incoordinación.

La concomitancia de rifampicina con sertralina puede producir una perdida de la actividad de este último. Si se usa en conjunto con triazolam, sertralina puede aumentar las concentraciones séricas de triazolam. Si se administra sertralina en conjunto con zolpidem se incrementa el riesgo producir alucinaciones al paciente.

Sobredosificación:

La dosis letal de sertralina se desconoce, sin embargo los signos más comunes asociados a una sobredosificación no fatal son: somnolencia, nauseas, vómitos, taquicardia, agitación, tremor.

También se han observado otros signos en pacientes que han recibido sobredosis de sertralina, ya sea sola o asociada a una sobredosis con otros medicamentos, estos signos son bradicardia, coma, convulsiones, delirio, alucinaciones, hipertensión, hipotensión, reacciones maníacas, pancreatitis, prolongación del intervalo QT, síndrome serotoninérgico, estupor, síncope, taquicardia, alucinaciones, hipertermia, temblores de las extremidades y rubor

Tratamiento general de la sobredosis:
Debido a la fatalidad y la severa toxicidad que representa una sobredosificación de sertralina, se recomienda que el manejo de la sobredosificación sea agresivo.

El tratamiento comprende la monitorización del paciente y la instauración de los cuidados necesarios, los cuales deben incluir una adecuada oxigenación y monitoreo cardiaco constante a través de del electrocardiograma. No existe antídoto específico para la sobredosificación con sertralina, sin embargo puede resultar útil el lavado gástrico y la administración de carbón activado como indicaciones para el manejo inicial de la sobredosificación con sertralina.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rotulo.

DERMABIOTICO

Antiséptico uso externo



Descripcion:

DERMABIÓTICO es un antiséptico de uso externo.

Composición:

Cada gr de ungüento contiene:
Polimixina B (Como sulfato): 10000U.I
Bacitracina (Como Bacitracina Zinc): 500 U.I
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo con 15 g de ungüento dérmico

Propiedades Farmacológicas:

DERMABIOTICO es una asociación de: polimixina B, bacitracina zinc, que produce una acción antibiótica, para uso dérmico.

Indicaciones:

Asociación antibiótica de uso tópico indicada en la prevención de infecciones en cortes, abrasiones, rasguños y quemaduras menores, dermatosis bacterianas sensibles a los antibióticos; componente esencial de un botiquín de primeros auxilios.

Posología y Administración:

Sólo para uso tópico (no aplicar en los ojos).
Aplicar dos a cinco veces al día según necesidad.
Aplicar directamente en la zona afectada y cubrir con una gasa estéril, si es necesario.

Contraindicaciones:

Contraindicado en personas sensibles a los componentes.

Reacciones Adversas:

En casos aislados pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por prurito, dermatitis y alergia, que desaparecen al suspender el tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

El uso indiscriminado de DERMABIÓTICO ungüento dérmico puede producir proliferación de hongos o microorganismos no susceptibles.

Interacciones:

No se han descrito.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 25°C.
No congelar.

DERMOSONA

Corticoide tópico



Descripcion:

DERMOSONA contiene mometasona, un corticosteroide sintético de uso tópico

Composición:

Cada gramo de crema contiene:
Furoato de mometasona: 1 mg (0,1%)
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

DERMOSONA crema dérmica: Pomo con 10 y 15 gr

Propiedades Farmacológicas:

Mometasona es un corticosteroide sintético con actividad antiinflamatoria, con una menor incidencia de efectos adversos que otros corticosteroides.

Tras la aplicación tópica, los corticosteroides disminuyen la inflamación, inhiben la acumulación de macrófagos en las áreas inflamadas y reducen la adhesión leucocitaria al endotelio capilar. Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular a la zona de la lesión, los corticosteroides también son capaces de invertir la dilatación y el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos, dando como resultado un menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación, la hinchazón y el malestar, reduciendo la permeabilidad de la pared capilar y la formación de edema. Los corticoides antagonizan la actividad de histamina, reducen la proliferación de fibroblastos, la deposición del colágeno y la formación de tejido cicatricial.

Las propiedades inmunosupresoras de mometasona disminuyen la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada. Los corticosteroides, especialmente los corticosteroides fluorados, como mometasona, poseen actividad antimitótica sobre los fibroblastos cutáneos y la epidermis.

MECANISMO DE ACCIÓN

Al igual que otros corticosteroides mometasona posee propiedades anti-inflamatorias, anti-pruriginosas y vasoconstrictoras. El mecanismo de acción de los corticosteroides tópicos, en general, no está claro. Sin embargo, se cree que los corticosteroides actúan por la inducción de proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, llamadas lipocortinas. Se ha postulado que estas proteínas controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y leucotrienos, inhibiendo la liberación del ácido araquidónico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

El grado de absorción percutánea de los corticosteroides tópicos es determinado por una serie de factores que incluyen el tipo de vehículo usado en la formulación y la integridad de la barrera epidérmica. El uso de apósitos oclusivos podría mejorar notablemente la penetración del medicamento.

Datos en humanos indican que aproximadamente el 0,7% de la dosis de mometasona crema al 0.1%, entra en la circulación sistémica 8 horas después de la aplicación en la piel normal, sin oclusión. La administración sobre la piel inflamada y/o con enfermedades podría aumentar la absorción percutánea de mometasona.

El porcentaje de la droga que se alcanza a absorber y pasa a circulación sistémica probablemente sigue las vías metabólicas de los corticoides administrados por vía oral, IM o IV. Normalmente mometasona se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por vía renal y en menor medida por las heces.

Indicaciones:

Alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis corticosensibles, como es el caso de la dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto y psoriasis.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:
Aplicar una vez al día una fina capa de crema esparcida sobre las áreas afectadas. No usar vendaje oclusivo a menos que su médico lo indique.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Estudios a largo plazo en animales no se han realizado para evaluar el potencial carcinogénico de la crema de mometasona al 0,1%; estudios de carcinogenicidad a largo plazo, se llevaron a cabo con mometasona administrada por inhalación en ratas y ratones.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 mcg / kg (aproximadamente 1 y 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada en los adultos y niños, respectivamente). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones CD-1, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 160 mcg / kg (aproximadamente 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada).

Mometasona aumento el numero de aberraciones cromosómicas en un estudio in vitro en células de ovario de hámster chino, pero no aumentó el número de aberraciones cromosómicas en el ensayo, in vitro de células de pulmón de hámster chino. Mometasona no fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de linfoma de ratón. No fue clastogénico en el ensayo in vivo de micronúcleos en ratón; en el ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en ratas y en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células germinales masculinas de ratón. Mometasona no indujo la síntesis no programada de ADN in vivo en hepatocitos de ratas.

La administración de mometasona no produjo alteraciones de la fertilidad a dosis subcutáneas de hasta 15 mcg / kg (menos que la máxima dosis intranasal diaria recomendada en adultos).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas al uso de mometasona crema incluyen ardor, prurito y atrofia de la piel. Informes de rosácea asociados con el uso de mometasona también se han recibido. En pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, los acontecimientos adversos asociados con la administración de mometasona crema fueron escozor, prurito, y furunculosis.

Reacciones adversas reportadas en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad fueron disminución de los niveles de glucocorticoides, parestesia, foliculitis, moniliasis, infección bacteriana y despigmentación de la piel. Otros signos de atrofia de la piel observados fueron brillo, telangiectasia, pérdida de elasticidad, delgadez cutánea y hematomas.

Reacciones adversas se han comunicado con poca frecuencia tras la administración de corticoides tópicos, pero que pueden presentarse más frecuentemente con el uso de apósitos oclusivos, son: irritación, sequedad, foliculitis, hipertricosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, reacciones alérgicas dermatitis de contacto, infección secundaria, estrías y miliaria.

Precauciones y Advertencias:

La absorción sistémica de corticosteroides administrados por vía tópica puede producir supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal con la potencial insuficiencia de glucocorticosteroide después de la retirada del medicamento. Las manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes debido a la absorción sistémica de los corticosteroides durante el tratamiento.

Los pacientes que deben aplicar el corticosteroide tópico sobre una gran superficie o en áreas bajo oclusión; deben ser evaluados periódicamente (mediante exámenes de sangre) para prevenir la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

Para evaluar los efectos de la crema de mometasona sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, se realizó la administración de 15 gramos de mometasona en crema, dos veces al día durante 7 días, a pacientes adultos con psoriasis o con dermatitis atópica. La crema se aplica sin oclusión, como mínimo, en el 30% de la superficie corporal. Los resultados mostraron que la droga causó una leve disminución en la secreción de corticoides suprarrenales.

Si se produce la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, se debe intentar retirar el medicamento, reducir la frecuencia de aplicación, o sustituir con un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal es generalmente rápida tras la interrupción de la administración de los corticosteroides tópicos.

Rara vez se han reportado signos y síntomas de insuficiencia de glucocorticoides que puedan llegar a requerir suplemento de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad después de la administración tópica.

En caso de irritación, mometasona crema debe suspenderse y una terapia apropiada debe ser instaurada. La dermatitis alérgica de contacto, producto de la administración de algún corticosteroide, generalmente se diagnostica mediante la observación de la incapacidad de sanar de la piel, en lugar de ocurrir una exacerbación del prurito y la irritabilidad, como ocurre en la mayoría de los casos de irritación producto de la administración del resto de los productos farmacéuticos. Esta observación debe ser corroborada con las correspondientes pruebas de parche de diagnóstico.

Si concomitantemente se presentan o desarrollan infecciones a la piel, el tratamiento con un antifúngico o agente antibacteriano adecuado se debe implementar. Si la infección no responde de manera adecuada al tratamiento antibiótico, se deberá suspender el tratamiento con mometasona crema hasta que la infección haya sido controlada.

Uso pediátrico: Mometasona en crema puede ser utilizado con precaución en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad, aunque la seguridad y eficacia de su uso por más de 3 semanas no se ha establecido.

La seguridad y eficacia del uso de la crema de mometasona en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad, no ha quedado suficientemente demostrada, por ende su uso en este grupo no se recomienda.

Mometasona causo supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal en aproximadamente el 16% de los pacientes con edades entre los 6 y 23 meses.

Los pacientes pediátricos poseen un mayor riesgo que los adultos de experimentar supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y síndrome de Cushing cuando son tratados con corticoides tópicos. También poseen un mayor riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante y/o después del tratamiento. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a desarrollar atrofia de la piel (estrías) cuando son tratados con corticoides tópicos.

Mometasona no debe utilizarse para el tratamiento de la dermatitis del pañal.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia del tratamiento con mometasona, comparando pacientes geriátricos contra sujetos jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes jóvenes. Sin embargo, la mayor sensibilidad de algunas personas mayores no puede descartarse.

Información para Pacientes:
Los pacientes que utilizan corticosteroides tópicos deben recibir la siguiente información e instrucciones:

- Este medicamento se debe utilizar según las indicaciones del médico. Es sólo para uso externo. Se debe evitar el contacto con los ojos.
- Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción médica.
- El área de piel tratada no debe ser vendada, cubierta o envuelta, esto con el fin de evitar la oclusión, a menos que así lo indique el médico.
- Los pacientes deben informar a su médico cualquier signo de reacciones adversas locales.
- A los padres de los pacientes pediátricos se les recomienda no utilizar mometasona en crema en el tratamiento de la dermatitis del pañal. Mometasona crema no debe aplicarse en el área del pañal o de los pañales de plástico, estos pueden constituir un vendaje.
- Este medicamento no debe usarse en la cara, axilas o ingle a menos que el médico lo indique.
- Al igual que con otros corticosteroides, la terapia debe interrumpirse una vez alcanzado el control de la condición. Si no se observa mejoría dentro de 2 semanas, el paciente debe ponerse en contacto con el médico.
- Otros productos que contienen corticosteroides no deben ser utilizados junto con mometasona sin consultar con el médico.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica a dosis relativamente bajas. Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos después de aplicación dérmica en animales de laboratorio.

Cuando se administró a ratas, conejos y ratones preñados, mometasona aumento el número de malformaciones fetales. Las dosis que produjeron las malformaciones también disminuyeron el crecimiento del feto, el peso fetal y/o retrasaron la osificación. Mometasona causó distocia y complicaciones relacionadas cuando se administró a ratas durante la parte final del embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre los posibles efectos teratogénicos de la aplicación tópica de mometasona a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los corticosteroides tópicos sólo deben utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Los corticosteroides administrados sistémicamente son excretados en la leche materna y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides, o causar otros efectos

adversos. No se sabe si la administración tópica de corticosteroides a mujeres que dan de mamar puede provocar una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra mometasona en crema a mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas tras la administración tópica de mometasona.

Sobredosificación:

La aplicación excesiva de la crema podría favorecer la absorción sistémica de mometasona, produciendo efectos adversos sistémicos (VER Precauciones - Advertencias). Los corticosteroides tópicos puede producir la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, causando insuficiencia suprarrenal secundaria. En tal caso debe indicarse un tratamiento apropiado. Se debe tratar el desequilibrio electrolítico, si es necesario. En casos de toxicidad crónica se aconseja suspender lentamente el uso de los corticosteroides

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

DESPEVAL

Antihistamínico



Descripcion:

DESPEVAL contiene desloratadina, un antihistamínico de segunda generación

Composición:

Cada 5 mL de jarabe contiene:
Desloratadina 2,5 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Jarabe: Envase de 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Desloratadina es el metabolito activo de loratadina, al igual que esta, desloratadina es un antihistamínico no sedante, ya que no penetra en el sistema nervioso central. A diferencia de loratadina, desloratadina posee un tiempo de vida media más prolongado que loratadina.

Desloratadina ha demostrado poseer propiedades antialérgicas. Estas incluyen la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 de las células cebadas/basófilos humanas, así como la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión P-selectina en las células endoteliales.

En pacientes con rinitis alérgica, desloratadina es eficaz en el alivio de los síntomas tales como estornudos, rinorrea y picor nasal, así como escozor, lagrimeo, enrojecimiento ocular y picor de paladar. Desloratadina controla eficazmente los síntomas durante 24 horas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Desloratadina es un antagonista de histamina de acción prolongada, no sedante, con una actividad antagonista selectiva en el receptor H1 periférico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Las concentraciones plasmáticas de desloratadina se pueden detectar antes de transcurridos 30 minutos de su administración. Desloratadina se absorbe bien alcanzándose la concentración máxima después de aproximadamente 3 horas. El que sea administrado junto con los alimentos no afecta su absorción.

Distribución:
Desloratadina se une a proteínas plasmáticas en un 82% a 87%. Posee un volumen de distribución en niños después de la administración oral de 686 a 1565 L.

Metabolismo:
Desloratadina es extensamente metabolizado por el hígado vía hidroxilación, sin embargo todavía no se ha identificado la enzima responsable del metabolismo de la desloratadina, y por lo tanto, no se pueden excluir completamente algunas interacciones con otros medicamentos. In vivo desloratadina no inhibe el CYP3A4 y estudios in vitro han demostrado que el medicamento no inhibe el CYP2D6 y que no es un sustrato ni inhibidor de la P-glicoproteína.

Aproximadamente el 6 % de los adultos y niños entre 2 y 11 años de edad son fenotípicamente metabolizadores pobres de desloratadina y muestran un área bajo la curva superior en comparación al resto de los pacientes. Se ha identificado un metabolito de desloratadina el cual es activo, el 3 hidroxi-desloratadina. Desloratadina posee un tiempo de vida media de 19 a 40 horas.

Excreción:
La excreción renal de desloratadina corresponde al 40,6%, excretada predominantemente en forma de metabolitos. De total de la dosis, el 46,5% se excreta en las heces, principalmente en forma de metabolitos.

El clearance total en adultos es aproximadamente 150 L / hr, con valores que van desde los 114 hasta los 201 L/h. En niños el clearance total va desde los 31,4 a 64,5 L/h.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género
En mujeres tratadas con desloratadina durante 14 días los niveles de concentración plasmática máxima y área bajo la curva aumentaron en un 10% y 3%, respectivamente; en comparación a los pacientes hombres. Estas diferencias no parecen ser clínicamente relevantes, y por ende no se recomienda ajuste de la dosis.

Efecto de la raza
Tras 14 días de tratamiento con desloratadina, los valores de concentración plasmática máxima y de área bajo la curva fueron superiores en un 18% y 32% respectivamente en los pacientes de raza negra, comparándolos con pacientes caucásicos. Estas diferencias no parecen ser clínicamente relevantes, y por ende no se recomienda ajuste de la dosis.

Efecto de la edad
En pacientes geriátricos, la administración de múltiples dosis de desloratadina provocó un aumento del 20% en los valores de concentración plasmática máxima y de área bajo la curva, en comparación a los obtenidos en pacientes jóvenes. El clearance parece no verse afectado, al igual que la farmacocinética del metabolito 3-hidroxi-desloratadina. Estas diferencias relacionadas con la edad parecen no poseer importancia clínica y por ende no se recomienda ajunte de dosis en este tipo de pacientes.

Deterioro de la función hepática:
En pacientes con falla hepática, independiente del grado de daño, el área bajo la curva fue de 2.4 veces la observada en pacientes con función hepática normal. El clearance oral aparente de desloratadina en pacientes con daño hepático leve, moderado o severo fue de 37%, 36% y 28%, respectivamente, respecto al observado en pacientes con función hepática normal. Junto con esto se observo un aumento en el tiempo de vida media, el área bajo la curva y la concentración plasmática máxima. Se recomienda ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

Deterioro de la función renal:
En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 34 – 69 ml/min/1.73 m^2), los valores promedios de la concentración plasmática máxima y del área bajo la curva se incrementaron en aproximadamente en 1.2 y 1.9 veces, respectivamente, en comparación a los valores obtenidos en pacientes con función renal normal.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 5 – 29 ml/min/1.73 m^2) o en aquellos que son dependientes de hemodiálisis; los valores de concentración plasmática máxima y de área bajo la curva se incrementaron en aproximadamente en 1.7 y 2.5 veces, respectivamente, en comparación a los valores obtenidos en pacientes con función renal normal. Mínimos cambios se apreciaron sobre la farmacocinética del metabolito 3-hidroxi-desloratadina. Desloratadina y su metabolito activo son pobremente removidos por hemodiálisis.

Se recomienda ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica. Alivio de los síntomas de la urticaria tales como el alivio del prurito y disminución del tamaño de ronchas.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Administrar 1 vez al día con o sin alimentos

Dosis usual adultos y adolescentes (12 años y mayores):
10 mL de jarabe 1 vez al día
Adultos y adolescentes pueden usar cualquier forma farmacéutica

Dosis pediátrica usual:

- Niños de 6 años a 11 años: 5 mL de jarabe 1 vez al día
- Niños de 1 año a 5 años: 2,5 mL de jarabe una vez al día
- Niños de 6 meses a 11 meses: 2,0 mL de jarabe una vez al día

Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a loratadina.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
El potencial carcinogénico de desloratadina se evaluó mediante el estudio del potencial cancerígeno de loratadina en ratas y en un estudio con desloratadina en ratones.

La administración de loratadina durante 2 años a ratas, en dosis de hasta 25 mg/kg/día (que equivale a 30 veces el área bajo la curva obtenida en humanos con la dosis oral diaria recomendada); produjo una mayor incidencia en la aparición de tumores hepatocelulares (adenomas y carcinomas) en los machos que recibieron 10 mg/kg/día de loratadina y en hembras que recibieron 25 mg/kg/día de loratadina. La importancia clínica de estos resultados durante el uso a largo plazo de desloratadina no se conoce.

La administración de desloratadina durante 2 años en ratones, machos y hembras, en dosis de 16 mg/kg/día y 32 mg/kg/día de desloratadina, respectivamente, no mostraron un aumento significativo en la incidencia de algún tumor. Las dosis administradas de desloratadina en ratones equivalen a 12 y 27 veces, respectivamente, las áreas bajo la curva obtenidas en humanos con la dosis oral diaria recomendada.

Mutagénesis
Los estudios de genotoxicidad con desloratadina, no evidenciaron potencial genotóxico, en el ensayo de mutación inversa (ensayo de mutagenicidad en microsomas bacterianos de Salmonella / E. coli) o en ensayos de aberraciones cromosómicas (ensayo de clastogenicidad en linfocitos humanos y en el ensayo de micronúcleos en medula ósea de ratón).

Deterioro de la fertilidad
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad femenina en ratas tras la administración de desloratadina en dosis de hasta 24 mg/kg/día (dosis que equivalen aproximadamente a 130 veces el área bajo la curva obtenido en

humanos con la dosis oral diaria recomendada). En un macho se aprecio disminución de la fertilidad, demostrada por la reducción de la tasa de concepción femenina, disminución en el número y motilidad de la esperma y cambios histopatológicos testiculares; los que se produjeron con dosis de desloratadina oral de 12 mg/kg (dosis que equivale aproximadamente a 45 veces el área bajo la curva obtenido en humanos con la dosis oral diaria recomendada).

Desloratadina no posee efecto sobre la fertilidad en ratas a dosis de 3 mg/kg/día de (dosis que equivalen aproximadamente a 8 veces el área bajo la curva obtenido en humanos con la dosis oral diaria recomendada).

Reacciones Adversas:

El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos fue de un 2,4% en comparación a un 2,6% del grupo placebo (muestra: 2834 pacientes). No se han registrado graves efectos adversos tras la administración de desloratadina.

Los eventos adversos que fueron reportados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo, son faringitis, sequedad bucal, mialgia, fatiga, somnolencia, dismenorrea, dolor de cabeza, náuseas, mareos dispepsia.

Efectos adversos en pacientes pediátricos
En los sujetos de 6 a 11 años de edad, no se han observado eventos adversos.
En pacientes de 2 a 5 años de edad, los eventos adversos reportados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo fueron: fiebre, infección del tracto urinario y varicela.
En sujetos de 12 meses a 23 meses de edad, los acontecimientos adversos comunicados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo fueron: fiebre, diarrea, infecciones del tracto respiratorio superior, tos, aumento del apetito, inestabilidad emocional, epistaxis, infecciones parasitarias, faringitis, erupción maculopapular.
En sujetos de 6 meses a 11 meses de edad, los eventos adversos comunicados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, fiebre, irritabilidad, tos, somnolencia, bronquitis, otitis media, vómitos, anorexia, faringitis, insomnio, rinorrea, eritema y náuseas.

No se han notificado cambios clínicamente significativos en ninguno de los parámetros electrocardiográficos, incluyendo el intervalo QT.

Efectos reportados Post-comercialización:
Los siguientes eventos adversos se han notificado espontáneamente durante la comercialización de desloratadina incluyen: taquicardia, palpitaciones, casos raros de reacciones de hipersensibilidad (tales como sarpullido, prurito, urticaria, edema, disnea y anafilaxia), hiperactividad psicomotora, crisis convulsivas, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de la bilirrubina, y muy raramente, hepatitis.

Precauciones y Advertencias:

Debido a que desloratadina se metaboliza en el hígado, el potencial de toxicidad aumenta en pacientes con disfunción hepática. En este tipo de pacientes se recomienda ajuste de dosis.

El jarabe contiene azúcar y sorbitol, debe administrarse con precaución a pacientes diabéticos.

En los pacientes con deterioro de la función renal; se recomienda ajuste de la dosis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La administración de desloratadina no produjo disminución de la capacidad para conducir en los pacientes. No obstante, se deberá informar a los pacientes que muy raramente, algunas personas experimentan somnolencia, que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, después de recibir desloratadina.

Uso en ancianos
Aunque no hay estudios que puedan determinar si los pacientes geriátricos responden de manera distinta al tratamiento con desloratadina, en comparación a los pacientes jóvenes, la experiencia clínica no ha identificado diferencias entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis, para un paciente geriátrico debe ser cautelosa, debido a que este tipo de pacientes poseen una mayor probabilidad de poseer alteraciones en la función hepática, renal, cardíaca, poseer enfermedades concomitantes; además de poseer terapias medicamentosas concomitantes.

Uso pediátrico
El uso de desloratadina en el tratamiento de la rinitis estacional y perenne y en el tratamiento de la urticaria idiopática crónica en pacientes pediátricos a partir de los 6 meses de edad muestra efectos similares a los observados en la población adulta. La seguridad y eficacia de los comprimidos o jarabe de desloratadina no se han demostrado en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad.

Información para los pacientes
Los pacientes deben ser instruidos de usar este medicamento como lo indica el médico. Los pacientes pueden tomar el jarabe o los comprimidos con o sin las comidas.

Los pacientes deben ser advertidos de no aumentar la dosis o la frecuencia de dosificación, no existe información que demuestre una mayor eficacia de desloratadina administrado a dosis más altas. Aumentar la dosis puede producir somnolencia en los pacientes.

El jarabe contiene azúcar y sorbitol, los pacientes deben de ser advertidos de tener precaución cuando se administra a personas diabéticas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo*:* Estudios en animales han demostrado que desloratadina no es teratogénica. Sin embargo los estudios en animales si han reportado un aumento en las pérdidas pre-implantación y un descenso del número de implantaciones de los fetos en ratas hembras a las cuales se les administro 24 mg/kg (lo que equivale aproximadamente a 120 veces el área bajo la curva obtenida en humanos tras la administración de la dosis oral diaria recomendada).

Reducción del peso corporal y enlentecimiento del reflejo de enderezamiento se reportaron en crías de animales que recibieron dosis de 9 mg/kg/día o más (equivale aproximadamente a 50 veces el área bajo la curva obtenida en humanos tras la administración de la dosis oral diaria recomendada). Desloratadina no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo de las crías tras la administración de dosis orales de 3 mg/kg/día (equivale aproximadamente a 7 veces el área bajo la curva en humanos tras la administración de la dosis oral diaria recomendada).

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Desloratadina debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia: Desloratadina se excreta en la leche materna, por lo tanto, debe tomarse una decisión, interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con desloratadina, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre

Interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en tras la administración de desloratadina.

Sobredosificación:

La administración de hasta 45 mg de desloratadina (nueve veces la dosis oral diaria recomendada en adultos), no reportó la aparición de efectos clínicamente relevantes.

Tratamiento general de la sobredosis:
En caso de producirse sobredosis, se deberán considerar las medidas habituales para eliminar el principio activo no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. La desloratadina no se elimina por hemodiálisis; se desconoce si puede ser eliminada por diálisis peritoneal.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

DIAREN

Antidiarreico



Bibliografia:

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, ATAPULGITA; MAYO 2009.

2. Monografía del producto ERCEFURYL®, producto registrado en FRANCIA www.afssaps.fr.

Descripcion:

DIAREN pertenece a la clase terapéutica antidiarreico. Es una asociación de nifuroxazida y atapulgita.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Nifuroxazida: 200 mg
Atapulgita: 350 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Nifuroxazida: 200 mg
Atapulgita: 500 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: envase con 20 comprimidos
Suspensión: frasco con 100 ml

Propiedades Farmacológicas:

DIAREN es una asociación de nifuroxazida y atapulgita. El primero es un derivado nitrofurano, antiséptico intestinal con acción antibacteriana estrictamente local, por otra parte atapulgita corresponde a un silicato de aluminio – magnesio con acción adsorbente a nivel intestinal.

MECANISMO DE ACCIÓN
Los nitrofuranos, como nifuroxazida, son reducidos por enzimas bacterianas a intermediarios que inactivan o alteran proteínas ribosomales y otras macromoléculas de las bacterias. Como resultado de tales inactivaciones, la bioquímica de los procesos vitales de las bacterias, como es la síntesis de proteínas, el metabolismo aeróbico para la obtención de energía, la síntesis del ADN, síntesis de ARN y síntesis de la pared celular están inhibidas.

El mecanismo de acción de Atapulgita en la diarrea no está claro, aunque se asocia directamente a sus propiedades adsorbentes sobre bacterias y toxinas, y también ayudaría a disminuir la perdida de agua.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La absorción de este medicamento es extremadamente baja, casi nula, para ambos compuestos: nifuroxazida y atapulgita.

Indicaciones:

Tratamiento de las diarreas agudas de origen bacteriano, en ausencia de sospecha de gérmenes invasivos.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos.
Adultos y niños mayores de 13 años un comprimido o una cucharadita de 5 mL de suspensión cada 6 horas (cuatro veces al día).

Dosis pediátrica usual:
Niños de 2 a 12 años una cucharadita de 5 mL cada 8 horas (3 veces al día).

Contraindicaciones:

No administrar a menores de 2 años de edad. No usar en caso de hipersensibilidad a algunos de los componentes de la fórmula o hipersensibilidad a los derivados nitrofuranos. No administrar a pacientes con obstrucción intestinal o sospecha de esta.

Reacciones Adversas:

Las posibles reacciones adversas más comunes son: erupciones cutáneas, urticaria, edema, desequilibrio en los electrolitos plasmáticos, constipación, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos. Shock anafiláctico podría ocurrir en el caso de pacientes alérgicos a algún componente de la formulación.
También se ha descrito mareos y dolor de cabeza como reacciones adversas, aunque estas son consideradas raras.

Precauciones y Advertencias:

Si después de 3 días de tratamiento la diarrea persiste, el tratamiento debe ser re-evaluado.

En los casos de diarrea infecciosa con características clínicas invasivas (síndrome disentérico) se recomienda la administración de antibacterianos de uso sistémico.

Concomitantemente con la administración de DIAREN, se debe mantener una rehidratación para compensar la pérdida de líquido debida a la diarrea. También se recomienda una dieta que excluya verduras crudas, frutas, alimentos irritantes, alimentos congelados o bebidas gaseosas.

Se recomienda usar con precaución en pacientes geriátricos, pues habitualmente tienen un tránsito intestinal enlentecido y podrían presentar constipación luego del tratamiento.

Debido a las propiedades adsorbentes de DIAREN, su uso podría disminuir la absorción de otros medicamentos, por lo que se recomienda administrarlos con 2 o 3 horas de distancia en relación a la toma de DIAREN.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales no han mostrado teratogenicidad.
No hay suficientes datos disponibles para descartar un posible efecto fetotóxico con el uso de DIAREN cuando se administra durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso.

Lactancia: No hay datos sobre la distribución de Nifuroxazida ni Atapulgita a al leche materna. Considerando que ambos activos se absorben en muy baja proporción, se estima que no debería haber presencia de alguno de ellos en la leche. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución y evaluando que los beneficios esperados sobrepasen los riesgos potenciales.

Interacciones:

Debido a las propiedades adsorbentes de DIAREN, éste podría disminuir la absorción de otros medicamentos si se administran de manera concomitante. Por lo que en estos casos, se recomienda dejar un lapso de 2 o 3 horas antes o después de administrar DIAREN, para tomar otros medicamentos.

Se han reportado interacciones de DIAREN con alcohol, lincomicina y digoxina.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por DIAREN. En caso de ocurrir, se debe implementar las medidas de cuidado y soporte necesarias, de acuerdo a la situación clínica.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rotulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

DIGENIL

Antiaerofágico / Digestivo



Descripcion:

DIGENIL es una asociación de pancreatina y simeticona, un digestivo enzimático, antiaerofágico.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Pancreatina x 6 NF: 230 mg
Simeticona: 80 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 y 20 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

DIGENIL es una asociación de pancreatina y simeticona destinada a tratar los trastornos digestivos producidos por deficiencia de enzimas y flatulencia.

Pancreatina corresponde a las enzimas pancreáticas derivadas del porcino, y contiene una serie de enzimas capaces de digerir proteínas, almidones, azucares y grasas. Pancreatina es usada para aliviar la indigestión asociada a la deficiencia de enzimas o desequilibrio de estas. Pancreatina es capaz de aliviar los síntomas asociados a la indigestión como, sensación de satisfecho después de las comidas, dispepsia, flatulencia, distensión abdominal e intolerancia a ciertos alimentos. Pancreatina no es eficaz en el tratamiento de los trastornos digestivos funcionales no relacionados con la insuficiencia pancreática.

Por otra partesimeticona que debido a sus propiedades anti-espumantes es utilizado como adyuvante en el tratamiento de diversas situaciones clínicas en donde la retención de gas puede ser un problema.

MECANISMO DE ACCIÓN

Pancreatina es una mezcla de amilasa, proteasa, y lipasa, enzimas que actúan en el intestino delgado (principalmente en el duodeno y yeyuno), rompiendo las sustancias ingeridas en la alimentación. La lipasa hidroliza las grasas en glicerol y ácidos grasos, la amilasa rompe el almidón en dextrina y azucares, las proteasas rompen las proteínas. Pancreatina puede inactivarse a pH ácido, por esto que el uso concomitante con antagonistas H2 puede aumentar la eficacia de las enzimas pancreáticas.

Simeticona es una mezcla de dimetilpolisiloxanos con actividad antiformación de espuma y antiformación de burbujas al interior del tracto gastrointestinal. En el estómago e intestinos actúa alterando la tensión superficial y la coalescencia de las burbujas de gas, promoviendo que se acelere el paso y/o eliminación del gas presente en el tracto digestivo, ya sea mediante eructos, gases, o aumentando la absorción de gas en el torrente sanguíneo.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Simeticona y pancreatina no se absorben después de la administración oral, ya que ejercen su acción a nivel intestinal; la actividad enzimática de pancreatina puede presentar variaciones considerables dependiendo de la acidez gástrica. La excreción de ambos compuestos es por las heces.

Indicaciones:

Alivio sintomático de trastornos digestivos caracterizados por flatulencia gastrointestinal

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños mayores de 12 años:
De una a dos cápsulas, antes o durante las comidas principales.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.
Contraindicado en paciente con obstrucción o perforación intestinal; o sospecha de estas.
Obstrucción del tracto biliar y en caso de dolor abdominal, vómitos, fiebre y diarreas.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han descrito tras la administración de pancreatina son: prurito, hiperuricemia, efecto laxante (diarreas) y nauseas.

Debido a la inhalación del polvo de las cápsulas, pancreatina ha causado hipersensibilidad pulmonar.

Las reacciones adversas que más frecuentemente se han descrito tras la administración de simeticona son: diarrea, nauseas, vómitos y cefalea. Otras reacciones adversas comunicadas incluyen prurito, faringitis, rinitis, escalofríos, dolor de oído, espalda, cuellos y pecho.

Precauciones y Advertencias:

La cápsula no debe ser abierta, los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas al inhalar accidentalmente el polvo contenido en las capsulas, si estas se abren; la inhalación de este polvo puede precipitar un ataque de asma en personas sensibles.

Al momento de ingerir el medicamento, el paciente no debe masticar la cápsula. Se debe instruir a los pacientes de tomar sólo la dosis recomendada. Este medicamento no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

Mantener alejado del alcance de los niños.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Las pruebas disponibles no son suficientes para determinar el riesgo que corre el feto cuando se administra pancreatina a mujeres embarazadas. Se puede administrar cuando el beneficio potencial es superior a los riesgos que corre el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza durante la lactancia. Se puede administrar sólo cuando sea estrictamente necesario.

Interacciones:

Medicamentos que inhiben la secreción de jugo gástrico (cimetidina, ranitidina) y antiácidos, pueden aumentar el efecto de la pancreatina.

El uso concomitante de pancreatina con acarbosa o miglitol podría producir una disminución de la efectividad de cualquiera de estos dos medicamentos, si son administrados concomitantemente con pancreatina.

El uso de pancreatina con L-metilfolato, forma bio-activa del ácido fólico, podría producir una disminución en la absorción de L-metilfolato.

El uso concomitante de simeticona y levo-tiroxina puede producir una disminución en la absorción de levo-tiroxina.

Sobredosificación:

No existe información sobre la sobredosificación por DIGENIL o sobre sobredosificaciones de sus componentes por separado. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

DISOGREL

Anticoagulante



Bibliografia:

1. Ficha Técnica del producto Dabigatrán Etexilato publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
[En línea: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/86843/FT_86843.html.pdf] Revisión: Junio 2023

Composición:

Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato 110 mg
Excipientes (c.s): Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Crospovidona, Talco, Gránulos de ácido tartárico, Hiprolosa, Manitol, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, Goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amonio, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro.

Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato 150 mg
Excipientes (c.s): Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Crospovidona, Talco, Gránulos de ácido tartárico, Hiprolosa, Manitol, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, Goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoino, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro.

Presentaciones:

Disogrel 110 mg: Estuches con 60 cápsulas
Disogrel 150 mg: Estuches con 30 y 60 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción:
El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.
Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos
En estudios in vivo y ex vivo llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán tras la administración intravenosa y del dabigatrán etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.
En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. El dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada y cuantitativa proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. Cuando la prueba del TTd calibrada proporciona un resultado de concentración plasmática de dabigatrán en el límite de cuantificación o por debajo de este, se debe considerar una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, el TCE o el TTPa.
El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución, un valor alto del TTPa indica que el paciente está anticoagulado.
En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención primaria del Tromboembolismo Venoso en cirugía ortopédica:
La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán) fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En un estudio específico realizado exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min) tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato QD (una vez al día), la media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, medida al final del intervalo de dosificación, fue de media 47,5 ng/ml, con un rango de 29,6-72,2 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En pacientes tratados para la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,
• el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/ml, determinado en el valle (20-28 horas después de la última toma).
• el percentil 90 del TTPa en el valle (20-28 horas después de la última toma) fue de 51 segundos, lo que correspondería a 1,3 veces el límite superior de la normalidad.
El TCE no se determinó en pacientes tratados para la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular):
La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, fue 175 ng/ml, con un rango de 117-275 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/ml, con un rango de 61,0-143 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con FANV tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día:
• el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 200 ng/ml.
• un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad, refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TCE de 103 segundos.
• un ratio de TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (una prolongación del TTPa de aproximadamente 80 segundos), en el valle (10-16 horas después de la última toma), refleja el percentil 90 de las observaciones.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP):

En pacientes tratados para la TVP y la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, la media geométrica de la concentración valle de dabigatrán, determinada durante las 10-16 horas después de la dosis, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de 59,7 ng/ml, con un rango de 38,6-94,5 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para el tratamiento de la TVP y de la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,
• el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 146 ng/ml.
• un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 2,3 veces respecto al valor basal refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TCE de 74 segundos.
• el percentil 90 del TTPa en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de 62 segundos, lo que sería 1,8 veces en comparación con el valor basal.
No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la PE.

Eficacia clínica y seguridad
Origen étnico
No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Para ver mayores detalles sobre Propiedades Farmacológicas, **ver PDF adjunto.**

Propiedades farmacocinéticas
Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta del dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato fue del 6,5 %, aproximadamente.
Tras la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético del dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la Cmax entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Absorción:
En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 6 horas después de la administración en el periodo posoperatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada solo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción del dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.
Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.
La Cmax y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de las cápsulas de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato.

Distribución:
Se observó una baja unión del dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34-35 %). El volumen de distribución del dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada del dabigatrán.

Biotransformación:
El metabolismo y la excreción del dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa

de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada del dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 % y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.
El dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido, y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular

Eliminación:
Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.
Como se muestra en la tabla 16, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Mayores antecedentes sobre Propiedades Farmacológicas, **ver PDF Adjunto.**

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.
Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado del dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación.
Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

En estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial tumorigénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

El dabigatrán, la fracción activa del dabigatrán etexilato mesilato, es persistente en el medio ambiente.

Indicaciones:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos.
- Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o de la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada.
- Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

Posología y Administración:

Posología
Dabigatrán etexilato cápsulas se puede usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras.
Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de una formulación para la edad y el peso del niño.

Adultos:
Prevención de TEV luego de cirugía de reemplazo de rodilla: El tratamiento con DABIGATRÁN debe iniciarse por vía oral dentro de 1-4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuar con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no es adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

Prevención de TEV luego de la cirugía de reemplazo de cadera:
El tratamiento con DABIGATRÁN debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuar con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 28 35 días. En caso de que la hemostasia no sea adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
La dosis diaria recomendada de DABIGATRÁN es de 300 mg vía oral administrada en cápsulas duras (150 mg dos veces al día).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de DABIGATRÁN es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día, luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de DABIGATRÁN es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Niños:
DABIGATRÁN se encuentra en fase de investigación en pacientes <18 años de edad. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, el tratamiento de niños con DABIGATRÁN no está recomendado. El uso de DABIGATRÁN en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante.

Insuficiencia renal:
La función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl), antes de iniciar el tratamiento con DABIGATRÁN para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min), el tratamiento con DABIGATRÁN en esta población no está recomendado.

La función renal debe ser evaluada durante el tratamiento en ciertas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que dicha función podría reducirse o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc.).
Dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este tema.

Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:

El tratamiento con DABIGATRÁN debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50mL/min) la función renal debe ser evaluada por lo menos una vez al año.
No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada:
Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera:
En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con DABIGATRÁN a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).
No se requiere ajustar la dosis, los pacientes deben ser tratados con 220 mg de DABIGATRÁN (2 cápsulas de 110 mg) administrados 1 vez al día.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con DABIGATRÁN a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con DABIGATRÁN, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).
Los pacientes de 80 años de edad o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con DABIGATRÁN a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 mL/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con DABIGATRÁN según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como ser en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).
No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con DABIGATRÁN a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 mL/min). En los pacientes tratados con DABIGATRÁN, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas, cuando exista sospecha de que podría producirse un

deterioro o una reducción de la misma (como ser en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.
Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad.

Peso:
No se requiere ajuste de dosis.
Uso concomitante de DABIGATRÁN con inhibidores potentes de la glicoproteína P como amiodarona, quinidina o verapamilo:

Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:
La posología de DABIGATRÁN debe reducirse a una dosis de 150 mg administrada una vez al día como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes que reciban amiodarona, quinidina o verapamilo en forma concomitante con el tratamiento con DABIGATRÁN. Debe evitarse el inicio del tratamiento con verapamilo en los pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor y ya están siendo tratados con DABIGATRÁN. También debe evitarse el inicio simultáneo del tratamiento con DABIGATRÁN y verapamilo.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de sangrado:
Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular:
La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado p. ej edad ≥75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50mL/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P, antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En el caso de los pacientes que tengan uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como cápsulas de 110 mg dos veces al día, lo cual quedará sujeto al criterio del médico.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado p. ej edad ≥75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50mL/min) o sangrado gastrointestinal previo. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.
En estos pacientes, DABIGATRÁN debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con DABIGATRÁN a anticoagulantes parenterales:
Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 24 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con DABIGATRÁN a un anticoagulante parenteral.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con DABIGATRÁN a un anticoagulante parenteral.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con DABIGATRÁN a un anticoagulante parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con DABIGATRÁN a un anticoagulante parenteral.

Cambio desde anticoagulante parenteral a DABIGATRÁN:
DABIGATRÁN debe administrarse 0-2 horas antes del momento que estaba designado para la administración de la dosis siguiente de la terapia alternativa o bien en el momento de la interrupción en el caso de un tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada (HNF) administrada por vía intravenosa).

Cambio desde antagonistas de la vitamina K a DABIGATRÁN:
Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de DABIGATRÁN puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea <2,0.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de DABIGATRÁN puede reanudarse tan pronto como el valor de INR sea < 2,0.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de DABIGATRÁN puede reanudarse tan pronto como el valor de INR sea < 2,0.

Cambio del tratamiento con DABIGATRÁN a antagonistas de la vitamina K:

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:
(ClCr ≥ 50mL/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
(ClCr ≥ 30 - < 50 mL/min iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:
(ClCr ≥ 50mL/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
(ClCr ≥ 30 - < 50 mL/min iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

(ClCr ≥ 50mL/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
(ClCr ≥ 30 - < 50 mL/min iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Cardioversión:
Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con DABIGATRÁN durante la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular:
Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de DABIGATRÁN dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con DABIGATRÁN.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent:
Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con DABIGATRÁN en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia.

Omisión de dosis:
Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:
Continuar con las dosis diarias restantes de DABIGATRÁN a la misma hora del día siguiente.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:
La dosis de DABIGATRÁN que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La dosis de DABIGATRÁN que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
La dosis de DABIGATRÁN que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Forma de administración:
Este medicamento se administra por vía oral.
Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.
Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar.

Para pacientes pediátricos menores de 8 años o pacientes de edad avanzada que tengan dificultades para tragar o que no sepan tragar, existen en el mercado otras formulaciones para el tratamiento adecuadas a la edad, como:
• Dabigatrán etexilato granulado recubierto se puede utilizar en niños menores de 12 años en cuanto sean capaces de tragar alimentos blandos.

• Dabigatrán etexilato polvo y disolvente para solución oral solo se debe usar en niños menores de 1 año.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
• Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos.
• TFGe < 50 ml/min/1,73 m2 en pacientes pediátricos.
• Hemorragia activa clínicamente significativa.
• Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
• Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.
• Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
• Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la combinación de dosis fija glecaprevir/pibrentasvir.
• Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos en un total de aproximadamente 64.000 pacientes, de los cuales aproximadamente 35.000 fueron tratados con dabigatrán etexilato.
En total, aproximadamente un 9 % de los pacientes tratados para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo hasta 42 días), un 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años), un 14 % de los pacientes tratados para TVP/EP y un 15 % de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente un 14 % de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla, un 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4 % en pacientes adultos tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4 % de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP (pacientes adultos) y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP (pacientes adultos).

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases del sistema de clasificación de órganos (SOC), en las tablas 13-17 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación.

Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Para ver detalles sobre Reacciones Adversas, **ver PDF adjunto.**

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.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo hemorrágico:
Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.
Para pacientes adultos en situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico idarucizumab. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos.

La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas.
En ensayos clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada (≥75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Factores de riesgo: La tabla 5 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: • Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30-50 ml/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P • Medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor) Secundarios: • Bajo peso corporal (<50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas	• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel • AINE • ISRS o ISRSN • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/procedimientos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

En pacientes adultos <50 kg los datos disponibles son limitados.
No se ha estudiado el uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores de la gp-P en pacientes pediátricos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico:
Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, ver también sección sobredosificación.

Evaluación beneficio-riesgo:
La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo

AINE, antiagregantes, ISRS e ISRSN) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.
Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluidos pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos. En estos pacientes, el dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio previsto supera los riesgos de hemorragia.

Monitorización clínica estrecha:
Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 5 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con función renal reducida.
Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato:
Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato. Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

Uso de inhibidores de la bomba de protones:
Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI. En el caso de pacientes pediátricos, se deben seguir las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

Parámetros analíticos de la coagulación:
Aunque, en general, este medicamento no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación debida al dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.
El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas.
La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas del INR.
La tabla 6 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos.

Tabla 6. Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd [ng/ml]	> 67	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles	> 3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 1.3	> 2
INR	No se debe realizar	No se debe realizar

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo:
Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE o TTPa que no excede el límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Cirugía e intervenciones:
Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal del dabigatrán etexilato.
Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. No se dispone de datos sobre el tratamiento con 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular.

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes:
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) del dabigatrán etexilato para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumad en pacientes pediátricos.
La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.
La terapia de reversión del dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente.
El tratamiento con dabigatrán etexilato se puede reiniciar 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía o intervenciones subagudas:
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Cirugía programada:
Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir dabigatrán etexilato 2-4 días antes de la cirugía. La tabla 7 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 7. Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender dabigatrán etexilato antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-< 50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos

Función renal (TFGe en ml/min/1,73 m2)	Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada
>80	24 horas antes
50 – 80	2 días ante
<50	No se ha estudiado a estos pacientes

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar:
Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.
El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o

repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Fase posoperatoria:
El tratamiento con dabigatrán etexilato se debe reanudar o iniciar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada.
Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, en particular aquellos pacientes con función renal reducida (véase también la tabla 5), deben ser tratados con precaución.

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos:
Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán etexilato disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, estos deben ser tratados con precaución.

Cirugía de fractura de cadera:
No se dispone de datos sobre el uso de dabigatrán etexilato en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:
Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia.

Interacción con inductores de la gp-P:
Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se debe evitar.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:
No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como dabigatrán etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Infarto de miocardio (IM):
En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, ver sección 5.1), el índice global de IM fue de 0,82, 0,81 y 0,64 %/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para el dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con la warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda <40 % y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo.

En los tres estudios de fase III de TVP/EP con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0,4 % frente a 0,2 % en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8 % frente a 0,1 % en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p = 0,022).
En el estudio RE-SONATE, que comparó el dabigatrán etexilato con un placebo, el índice de IM fue de 0,1 % para los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y de 0,2 % para los pacientes que recibieron placebo.

Pacientes con cáncer activo (TVP/EP, TEV pediátrico):
No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes tratados para TVP/EP y con cáncer activo. Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

Población pediátrica:
Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, p.ej., pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede estar afectada, se debe considerar el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de dabigatrán etexilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil:
Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo:
Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.
Dabigatrán etexilato no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia:
No existen datos clínicos sobre el efecto del dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia.
El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán .

Fertilidad:
No hay datos disponibles en humanos.
En estudios realizados en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida preimplantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes).

No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

Interacciones:

Para ver detalles sobre Interacciones, **ver PDF adjunto**.

Sobredosificación:

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.
En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia. Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas del TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán, también en el caso de que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej., diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos.

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas:
En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con dabigatrán etexilato y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán etexilato, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de dabigatrán etexilato. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos.

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.

Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.
Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C.

DOLODROPS

Antiinflamatorio no esteroidal



Bibliografia:

1. Monografía para producto Diclofenaco resinato, publicado por PERUDIS. Febrero 2006.

2. Monografía para producto Diclofenaco resinato, publicado por COFEPRIS. Agosto 2010.

3. Resolución Exenta N°4687, "Modifica el registro sanitario de los productos farmacéuticos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)", publicado por ISP

Descripcion:

Dolodrops es un antiinflamatorio no esteroidal

Composición:

Cada mL (25 gotas) contiene:
Diclofenaco resinato 46,44 mg
(Equivalente a 15 mg de Diclofenaco potásico)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 25 mL

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
DOLODROPS Gotas contiene resinato de diclofenaco, un antiinflamatorio no esteroide con notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se considera que el mecanismo de acción fundamental es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que se ha demostrado experimentalmente. Las prostaglandinas desempeñan una función importante en la patogenia de la inflamación, el dolor y la fiebre.

In vitro, el diclofenaco no suprime la biosíntesis de proteoglucanos en el cartílago en concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en seres humanos.

Efectos farmacodinámicos: Se ha comprobado que DOLODROPS ejerce un notable efecto analgésico en el caso de dolor moderado e intenso. Si existe inflamación (por ejemplo, debido a traumatismos o a intervenciones quirúrgicas), alivia rápidamente el dolor espontáneo y el dolor que se produce con el movimiento, y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema de las heridas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:
El diclofenaco se absorbe rápida y completamente a partir de la suspensión de resinato. La absorción tiene lugar inmediatamente después de la administración.

Tras la administración única de gotas correspondiente a 50 mg de diclofenaco potásico, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de unos 0,9 µg/ml (2,75 µmol/l) al cabo de 1 hora.
La cantidad absorbida se relaciona linealmente con la dosis.

Dado que aproximadamente la mitad del diclofenaco se metaboliza durante su primer paso por el hígado (efecto de "primer paso"), el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) tras la administración por vía oral o rectal es aproximadamente la mitad que después de administrar una dosis equivalente por vía parenteral.

El comportamiento farmacocinético no cambia tras la administración repetida. No se produce acumulación del fármaco, siempre que se observen los intervalos de administración recomendados.

Distribución:
El 99,7% del diclofenaco se une a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99,4%). El volumen de distribución aparente calculado es de 0,12-0,17 l/kg.

El diclofenaco entra en el líquido sinovial, donde se determinan concentraciones máximas 2-4 horas después de que se hayan alcanzado las concentraciones plasmáticas máximas. La semivida de eliminación aparente del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones del principio activo ya son mayores en el liquido sinovial que en el plasma, y se mantienen más elevadas durante un periodo de hasta 12 horas.

Metabolismo:
El metabolismo del diclofenaco se produce en parte por glucuronidación del fármaco intacto, pero principalmente por hidroxilaciones y metoxilaciones simples y múltiples, lo que produce diversos metabolitos fenólicos (3' –hidroxi-4'-hidroxi-,5-hidroxi-4',5-dihidroxi-diclofenaco y 3'-hidroxi-4' –metoxi-diclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en conjugados glucurónidos.

Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en mucho menor grado que el diclofenaco.

Eliminación:
La depuración sistémica total del diclofenaco del plasma es de 263 ± 56 ml/min (valor medio ± DE). La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluidos los dos activos, también tienen semividas plasmáticas breves, de 1-3 horas. Un metabolito, el 3'- hidroxi-4' –metoxidiclofenaco, tiene una semivida plasmática mucho mayor. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de conjugado glucurónido del fármaco inalterado y como metabolitos, la mayoría de los cuales también se convierten en conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como fármaco inalterado. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces.

Características en los pacientes
No se han observado diferencias importantes atribuibles a la edad en lo que respecta a la absorción, el metabolismo o la excreción del fármaco.

En los pacientes que sufren insuficiencia renal, la cinética tras dosis únicas no permite interferir que exista una acumulación del principio activo inalterado cuando se aplica el esquema posológico habitual. En situaciones en que el clearance de creatinina es inferior a 10 ml/min, las concentraciones plasmáticas en equilibrio de los hidroximetabolitos son unas cuatro veces superiores a las de los individuos normales. Sin embargo, los metabolitos se eliminan en última instancia en la bilis.

En los pacientes que padecen hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética y el metabolismo del diclofenaco son iguales a los que se observan en los pacientes que no sufren hepatopatías.

Indicaciones:

Reumatismos inflamatorios infantiles. Estados dolorosos o inflamatorios post traumáticos y post-operatorios. Adyuvante en infecciones dolorosas severas de oídos, nariz y garganta.

Posología y Administración:

Como recomendación general, la dosis debe ajustarse individualmente y se administrará la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
Las gotas deben tragarse.

Niños y adolescentes:
DOLODROPS está especialmente indicado para su uso en pediatría, ya que permite adaptar individualmente la dosis al peso del niño según la pauta posológica recomendada para los niños (1 gota = 0,6 mg).

Los niños ≥ 1 año y los adolescentes deben recibir una dosis de 1 a 3 gotas por kilo de peso al día, dependiendo de la gravedad de la afección, divididas en 2 ó 3 tomas.

En los adolescentes ≥ 14 años, suele ser suficiente con una dosis de 75-100 mg. Generalmente la dosis diaria total se divide en 2-3 tomas.

No se debe superar la dosis diaria máxima de 150 mg.

Instrucciones de uso y manipulación:
Se debe agitar el frasco que contiene la suspensión antes de administrar las gotas.
Se pondrá el frasco boca abajo cuando se echen las gotas.
Nota: DOLODROPS SUSPENSIÓN ORAL PARA GOTAS 1,5%, se mantendrá fuera del alcance y la vista de los niños.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad, debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafiloctídeas asociadas a Ácido Acetilsalicilico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.
• No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.
• Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
• Úlcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinal activa.
• Último trimestre del embarazo (ver Embarazo y lactancia).
• Insuficiencia hepática, renal o cardiaca grave (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Carcinogenesis:

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA: La literatura sobre datos preclínicos de los estudios de toxicidad tras dosis únicas y dosis repetidas, así como los obtenidos en los estudios de genotoxicidad, mutagenia y carcinogenia del diclofenaco, no han revelado que exista un riesgo específico para los seres humanos con las dosis terapéuticas previstas. No hay pruebas de que el diclofenaco tenga capacidad teratógena en ratones, ratas o conejos.

En las ratas, el diclofenaco no influyó en la fecundidad de los animales progenitores. Tampoco afectó al desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia, según la siguiente clasificación:

Frecuentes (≥1/100, <1/10); Infrecuentes (≥1/1000, <1/100); Raras (≥1/10 000, <1/1000); Muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida, incluidos los casos aislados.

Las siguientes reacciones adversas abarcan las observadas con las gotas orales en suspensión de DOLODROPS y otras formas farmacéuticas de diclofenaco, tanto con el uso a corto como a largo plazo:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raros: Trombocitopenia, leucocitopenia, anemia (incluida la anemia hemolítica y aplásica), agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunitario:
Raros: Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluidos la hipotensión y el choque).
Muy raros: Edema angioneurótico (incluido el edema facial).

Trastornos psiquiátricos:
Muy raros: Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastorno psicótico.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Cefalea, mareos.
Raros: Somnolencia.
Muy raros: Parestesias, afectación de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, trastornos del gusto, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares:
Muy raros: Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía.

Trastornos del oído y el laberinto:
Frecuentes: Vértigo.
Muy raros: Acúfenos, hipoacusia.

Trastornos cardiacos:
Muy raros: Palpitaciones, dolor torácico, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio
Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares:
Muy raros: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Raros: Asma (incluida la disnea).
Muy raros: Neumonía.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuente: Nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia.
Raros: Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, melena, diarrea hemorrágica, úlcera gastrointestinal (con hemorragia o perforación o sin ellas).
Muy raros: Colitis (incluidas la colitis hemorrágica y las agudizaciones de la colitis ulcerosa o de la enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, trastorno esofágico, estenosis intestinales a modo de diafragma, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:
Frecuentes: Aumento de la concentración de transaminasas.
Raros: Hepatitis, ictericia, hepatopatia.
Muy raros: Hepatitis fulminante.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Erupción.

Raros: Urticaria.
Muy raros: Erupciones ampollosas, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica toxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, perdida de pelo, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.

Trastornos renales y urinarios:
Muy raros: Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales y problemas en el lugar de la administración:
Raros: Edema
Muy raros: Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.

Precauciones y Advertencias:

ADVERTENCIAS
Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con Aines, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado. Generalmente tienen consecuencias más graves en los ancianos. Si se produjera una hemorragia o úlcera gastrointestinal en un paciente que reciba DOLODROPS, se interrumpirá la administración del medicamento.

Se han producido reacciones anafilactoides en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Acido Acetilsalicílico u otro AINE.

En muy raros casos se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica, asociadas al uso de AINE, incluido DOLODROPS (ver Reacciones adversas). Los pacientes pueden tener más riesgo de sufrir estas reacciones al principio del tratamiento; el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Se debe interrumpir la administración de DOLODROPS en cuanto aparezcan erupciones cutáneas, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Acido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

Como sucede con otros AINEs, DOLODROPS puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

PRECAUCIONES
Generales: Se evitará el uso concomitante de DOLODROPS con AINEs sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, dado que no hay ninguna prueba que demuestre que existen efectos beneficiosos sinérgicos y debido a la posibilidad de reacciones adversas aditivas.

Por motivos de salud, está indicado tener precaución en los ancianos. En particular, se recomienda utilizar la dosis eficaz mínima en pacientes ancianos que estén débiles o pesen poco.

Asma previa: En pacientes que sufran asma, rinitis alérgica primaveral, edema de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se relacionan con síntomas similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones bajo tratamiento con AINEs como crisis asmáticas (denominadas intolerancia a los analgésicos o asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tener mucha precaución con tales enfermos (preparación para una emergencia). Esto se aplica también a los pacientes que son alérgicos a otros fármacos, por ejemplo, los que presentan reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos gastrointestinales: Como ocurre con todos los AINEs, es indispensable realizar un control médico estricto y tener particular precaución cuando se recete DOLODROPS a pacientes que presenten síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales o que tengan antecedentes que indiquen la presencia de úlceras, hemorragias o perforaciones gástricas o intestinales (ver Reacciones adversas). El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINE y en pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se complicó con hemorragia y perforación y en los ancianos.

Los AINEs, incluido el diclofenaco, puede aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se complicó con hemorragia o perforación, y en los ancianos, se iniciará el tratamiento y se mantendrá utilizando la menor dosis eficaz.

En estos pacientes se planteará el tratamiento combinado con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol), así como en los pacientes que precisen el uso concomitante de medicamentos que contengan dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que probablemente aumenten el riesgo de padecer problemas digestivos.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular los ancianos, deberán notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente la hemorragia gastrointestinal). Se recomienda ser precavido con los pacientes que reciban concomitantemente medicamentos que puedan aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver Interacciones).

También se debe tener precaución y realizar un control médico estricto en los pacientes que padezcan colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su enfermedad puede empeorar (ver Reacciones adversas).

Trastornos del sistema cardiaco: Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kouni, una reacción alérgica grave que puede cursar con un infarto de miocardio.
Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Efectos hepáticos: Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.

Durante el tratamiento prolongado con DOLODROPS, está indicado un control regular de la función hepática como medida de precaución. Si los valores anormales en las pruebas de función hepática persistieran o empeoraran, si aparecieran signos o síntomas clínicos compatibles con una hepatopatía, o se produjeran otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, erupción), se interrumpirá la administración de DOLODROPS. Se puede producir una hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda tener precaución cuando se use DOLODROPS en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Efectos renales: Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardiaca o disfunción hepática, glomenulinefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardiaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención

de fluidos además de edema periférico.

Efectos hemáticos: El uso de DOLODROPS solo se recomienda para el tratamiento a corto plazo. No obstante, si se usara DOLODROPS durante un periodo prolongado, se recomienda controlar el hemograma, al igual que con otros AINEs.

Como ocurre con otros AINEs, DOLODROPS puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Se controlara estrechamente a los pacientes que presenten defectos de la hemostasia.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
Los pacientes que sufran trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del Sistema Nervioso Central mientras reciban DOLODROPS evitarán conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se ha estudiado el uso de diclofenaco en mujeres embarazadas. Por tanto, no se debe utilizar DOLODROPS durante los dos primeros trimestres del embarazo, a no ser que los posibles beneficios para la madre superen al riesgo para el feto. Al igual que ocurre con otros AINEs, el uso durante el tercer trimestre de embarazo está contraindicado, dada la posibilidad de inercia uterina o de cierre prematuro del conducto arterial (ver Contraindicaciones). Los estudios realizados en animales no han demostrado ningún efecto directa o indirectamente perjudicial sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver Datos de toxicidad preclínica).

Lactancia: Diclofenaco, al igual que otros AINEs, pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por consiguiente, no se administrará DOLODROPS durante la lactancia, con el fin de evitar reacciones adversas en el lactante.

Fecundidad: Como ocurre con otros AINE, el uso de DOLODROPS puede afectar la fecundidad femenina y no se recomienda su administración a mujeres que intenten quedarse embarazadas. En las mujeres que tengan dificultad para quedarse embarazadas o que se estén sometiendo a estudios de esterilidad, se deberá plantear la suspensión de DOLODROPS.

Interacciones:

Las siguientes interacciones abarcan las observadas con las gotas orales en suspensión de DOLODROPS y otras formas farmacéuticas de diclofenaco.

Litio: Cuando se usan concomitantemente, el diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio. Se recomienda controlar la concentración sérica de litio.

Digoxina: Cuando se usan concomitantemente, el diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda controlar la concentración sérica de digoxina.

Diuréticos y antihipertensores: Al igual que ocurre con otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco con diuréticos y antihipertensores (p. ej., betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [ECA]) puede reducir su efecto antihipertensor. Por consiguiente, dicha combinación se administrará con precaución, y se controlará de forma periódica la tensión arterial de los pacientes, especialmente los ancianos. Los pacientes deberán estar bien hidratados, y se prestará atención al control de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica, en particular en el caso de los diuréticos y los inhibidores de la ECA, debido al mayor riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio puede asociarse a un aumento de la concentración sérica de potasio, que por tanto deberá controlarse con frecuencia (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Otros AINEs y corticoesteroides: La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticoesteroides sistémicos puede aumentarla frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Anticoagulantes antiplaquetarios: Se recomienda tener precaución, dado que la administración concomitante puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). Aunque las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes aislados del aumento del riesgo de hemorragia en pacientes que reciben concomitantemente diclofenaco y anticoagulantes. Se recomienda controlar estrictamente a tales pacientes.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): La administración concomitante de AINEs y de ISRS puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Antidiabéticos: La literatura ha demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin influir en su efecto clínico. Sin embargo, se han registrado casos aislados de efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos que requirieron modificar la dosis de los antidiabéticos durante el tratamiento con diclofenaco. Por esta razón, se recomienda controlar la glucemia como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Metotrexato: Es recomendable tener prudencia cuando se administren AINEs menos de 24 horas antes o después del tratamiento con metotrexato, ya que las concentraciones sanguíneas de metotrexato pueden aumentar y se puede incrementar la toxicidad de este fármaco.
Ciclosporina: El diclofenaco, al igual que otros AINEs, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido al efecto sobre la prostaglandinas renales. Por consiguiente, se debe administrar en dosis menores que las que se utilizarían en pacientes que no reciban ciclosporina.

Antibacterianos quinolónicos: Se han registrado casos aislados de convulsiones que puede haberse debido al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

Sobredosificación:

Síntomas: La sobredosis de diclofenaco no tiene un cuadro típico. La sobredosis puede causar síntomas como vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, acúfenos convulsiones. En caso de intoxicación grave, se puede producir insuficiencia renal aguda o lesión hepática aguda.

Medidas terapéuticas: El tratamiento de la intoxicación aguda por AINE consiste básicamente en medidas de soporte y tratamiento sintomático. Se deben aplicar medidas de soporte y tratamiento sintomático para las complicaciones, como hipotensión insuficiencia renal, convulsiones, trastorno digestivo y depresión respiratoria.

Es probable que las medidas especiales, como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión, no sean útiles para eliminar los AINEs, debido a su elevada tasa de unión a proteínas y a su metabolismo extensivo.

Se puede plantear la administración de carbono activado tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, y la descontaminación gástrica (por ejemplo, provocación del vómito, lavado gástrico) tras una sobredosis potencialmente mortal.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin indicación médica
No recomiende este medicamento a otra persona

DOLOVERINA

Antiespasmódico-Musculotrópico



Descripcion:

DOLOVERINA contiene mebeverina, un antiespasmódico, musculotrópico

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Mebeverina clorhidrato: 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 20 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Mebeverina es un agente antiespasmódico musculotrópico con acción directa sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal, aliviando los espasmos sin afectar la motilidad normal del intestino. Dado que esta acción no está mediada por el sistema nervioso autónomo, no se producen los clásicos efectos secundarios anticolinérgicos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Mebeverina posee acción directa sobre el músculo liso del tracto gastro-intestinal bloqueando los canales de potasio, sodio y calcio.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

La mebeverina se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. Posee una unión a proteínas plasmáticas del 76%. Mebeverina no se excreta como tal, sino que se metaboliza ampliamente dando como principales metabolitos el ácido verátrico y alcohol mebeverínico (éste último es un metabolito activo).

Entre un 95% y un 98% de la dosis de mebeverina es excretada dentro de las 8 posteriores a la administración.

No se produce acumulación significativa después de la administración de múltiples dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro de la función hepática:
Mebeverina debe ser usada con precaución en este tipo de pacientes.

Deterioro de la función renal:

Mebeverina debe ser usada con precaución en este tipo de pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad
Mebeverina fue estudiada ampliamente en varias especies animales en estudios de toxicidad aguda, sub-crónica y de reproducción.

La DL50 oral fue de 902-1995 mg/kg. Los principales síntomas observados en los animales después de muy altas dosis orales y parenterales, indican la implicación del sistema nervioso central al presentar excitabilidad de la conducta.

Las dosis utilizadas en los estudios con animales excedieron varias veces las dosis utilizadas en humanos (40 mg/kg para las dosis animales, frente a los 6 mg/kg para los humanos). No se produjeron efectos mutagénicos ni clastogénicos en los estudios in vitro ni in vivo con mebeverina.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de los dolores y molestias intestinales debidas a alteraciones funcionales del tubo digestivo y de las vías biliares.

Usos clínicos
Síndrome de colon irritable, dolores y calambres abdominales persistentes, diarrea no específica (con o sin estreñimiento alternante) sensación de plenitud. Tratamiento de espasmos gastrointestinales secundarios a enfermedades orgánicas. Enteritis.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
La dosis usual es de un comprimido 2 veces al día (en la mañana y en la noche), preferentemente antes de las comidas.
A menudo es necesario 1 mes o más de tratamiento debido al carácter crónico de las indicaciones para las que se recomienda Mebeverina.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Este medicamento no debe administrarse a menores de 12 años de edad.

El uso de mebeverina está contraindicado en pacientes con fibrosis quística.

Reacciones Adversas:

Aunque los efectos adversos son inusuales, se han reportado reacciones cutáneas, náuseas, mareos y cefalea.

Se ha reportado un solo caso, en un hombre de 24 años con fibrosis quística, que desarrollo peritonitis después de haber estado en tratamiento con mebeverina durante 10 días.

Precauciones y Advertencias:

Mebeverina debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal. Adminístrese con precaución a pacientes con problemas cardíacos.

Mebeverina puede ser administrado a pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. A dosis terapéuticas, mebeverina no afecta la capacidad de reacción necesaria para conducir o manejar maquinaria.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes
Mebeverina debe ser usada con precaución en pacientes con problemas hepáticos, renales o cardiacos.

Uso pediátrico
La administración de los comprimidos no es recomendada en menores de 12 años.

Información para los pacientes
Los comprimidos se deben tragar con agua (como mínimo 100 ml) y no se deben masticar.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se dispone de datos sobre la administración de mebeverina a mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Se debe administrar con precaución a mujeres embarazadas.

Lactancia: La información disponible sobre la excreción de mebeverina en la leche de las mujeres o de los animales es insuficiente para determinar el riesgo que corre el lactante cuando se administra mebeverina a la madre; por tanto no se puede excluir un posible riesgo para el lactante. Se recomienda no administrar mebeverina durante la lactancia.

Interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes tras la administración de mebeverina.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis puede producirse teóricamente excitabilidad del sistema nervioso central. En los casos en que se produjo una sobredosis de mebeverina, no se produjeron síntomas o éstos fueron leves y, por lo general, rápidamente reversibles.

Tratamiento general de la sobredosis:
No se conoce ningún antídoto específico; se recomienda realizar el lavado gástrico e iniciar tratamiento sintomático.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

DRONAVAL

Inhibidor selectivo de la resorción ósea



Descripcion:

DRONAVAL® (ácido ibandrónico) es un bisfosfonato que contiene nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Acido ibandrónico 150 mg
(Como ibandronato sódico monohidrato)
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 1 y 3 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

DRONAVAL® (ácido ibandrónico) es un bisfosfonato que contiene nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.
La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un mayor riesgo de fracturas, con mayor frecuencia en la columna vertebral, caderas y muñecas. El diagnóstico se puede confirmar mediante un hallazgo de masa ósea baja, evidencia de fracturas en las radiografías, una historial de fracturas por osteoporosis, o pérdida de altura o cifosis indicativo de fractura vertebral.
El ácido Ibandrónico produce cambios bioquímicos indicativos de la inhibición dosis dependiente de la resorción ósea, incluyendo la disminución de los marcadores bioquímicos de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y el c-telopéptido de colágeno tipo I).

MECANISMO DE ACCIÓN
La acción de ibandronato sobre el tejido óseo se basa en su afinidad por la hidroxiapatita, que es parte de la matriz mineral del hueso. El ibandronato inhibe la actividad de los osteoclastos y reduce la resorción e intercambio óseo. En las mujeres posmenopáusicas, se reduce la tasa de recambio óseo, lo que en promedio se traduce en una ganancia neta de masa ósea.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
El ácido ibandrónico se absorbe en la parte alta del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas post administración oral del ácido ibandrónico en mujeres post-menopáusicas en ayunas. La biodisponibilidad oral media de 2,5 mg de ibandronato fue de aproximadamente 0,6%.

El grado de absorción se ve afectada por los alimentos o bebidas (excepto agua potable). La biodisponibilidad

oral se reduce en un 90% si ibandronato se administra de forma concomitante con el desayuno en comparación con la biodisponibilidad observada en sujetos en ayunas. No hay una reducción significativa en la biodisponibilidad cuando ibandronato se toma al menos 60 minutos antes de una comida. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) se reducen cuando los alimentos o las bebidas se toman menos de 60 minutos después de una dosis de ibandronato.

Distribución:
Después de alcanzar la circulación sistémica, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución aparente es de 90 L y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima en un 40 % a 50 % de la dosis circulante. In vitro la unión a las proteínas en el plasma humano fue 90,9% a 99,5 %.

Metabolismo:
El ibandronato no sufre metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El ibandronato se elimina por excreción renal. No hay evidencia que el ibandronato se metaboliza en los seres humanos

Excreción:
La fracción de ibandronato que no se elimina de la circulación a través de la absorción ósea, se elimina inalterado por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). Ibandronato no absorbido se excreta inalterado en las heces.
La excreción plasmática de ibandronato es multifásica. Su aclaramiento renal y distribución en los huesos contribuye a una disminución rápida y temprana de las concentraciones plasmáticas, alcanzando el 10% de la Cmáx dentro de 3 u 8 horas después de una administración intravenosa u oral, respectivamente. El tiempo de vida media aparente para el ibandronato es generalmente dosis-dependiente. La vida media terminal para un comprimido de 150 mg después de la administración oral a mujeres post menopáusica varía de 37 a 157 horas. El aclaramiento total del ibandronato es bajo, con valores promedio en el rango de 84 a 160 mL/min. La depuración renal (aprox. 60 mL/min en mujeres post-menopáusicas sanas) alcanza el 50% al 60% de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica:
La farmacocinética de ibandronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

Población geriátrica:
Debido a que ibandronato no es metabolizado, la única diferencia en la excreción de ibandronato en pacientes geriátricos frente a pacientes más jóvenes son los cambios en la función renal relacionados a la edad.

Género:
La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico son similares en ambos sexos.

Raza:
No hay datos acerca de diferencias en la farmacocinética debido a la raza.

Pacientes con deterioro de la función renal:
El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes con deterioro de la función hepática:
No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con alteraciones hepáticas debido a que ibandronato no se metaboliza hepáticamente.

Indicaciones:

DRONAVAL® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas vertebrales.

Limitaciones de uso
La duración óptima de uso no se ha determinado. Todos los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos deben

ser re-evaluados en forma periódica. Los pacientes que tienen un riesgo de fractura bajo se debe considerar la interrupción del tratamiento después de 3 a 5 años de uso. Los pacientes que discontinúan el tratamiento deben re-evaluar periódicamente el riesgo de fractura.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Administrar 150 mg una vez al mes (tomar el mismo día de cada mes).

Instrucciones importantes de administración
Instruir a los pacientes a hacer lo siguiente:
• Tome DRONAVAL® al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (excepto agua) del día o antes de tomar cualquier medicamento o suplemento oral, incluyendo calcio, antiácidos o vitaminas para maximizar la absorción y el beneficio clínico. Evitar el uso de agua con suplementos incluyendo agua mineral, ya que pueden tener una mayor concentración de calcio.
• Trague enteros los comprimidos de DRONAVAL® con un vaso lleno de agua, mientras esté de pie o sentado en posición vertical para reducir la posibilidad de irritación esofágica. Evite acostarse durante 60 minutos después de tomar DRONAVAL®. No mastique ni chupe el comprimido debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
• No coma, ni beba nada, excepto agua, ni tome otros medicamentos durante por lo menos 60 minutos después de tomar DRONAVAL®

Contraindicaciones:

DRONAVAL® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:
• Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
• Pacientes imposibilitados de poder permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos.
• Hipocalcemia
• Hipersensibilidad a ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes. Casos de anafilaxia han sido reportados.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
Datos acerca de la carcinogenicidad en donde se administraron diferentes dosis por sonda oral a ratas de ambos sexos (dosis que equivalen a exposiciones sistémicas de hasta 3,5 (machos) y 2 (hembras) veces la exposición que se consigue con la administración mensual de 150 mg); no indican hallazgos tumorales importantes relacionados con la droga en ratas machos o hembras.

Datos de carcinogenicidad con dosis de 5, 20, ó 40 mg/kg/día administrado por sonda oral a ratones de ambos sexos (dosis que equivalen a exposiciones sistémicas de hasta 135 (machos) y 20 (hembras) veces la exposición que se consigue con la administración mensual de 150 mg), no indican hallazgos tumorales importantes relacionados con la droga en ratones machos o hembras.

Mutagénesis
No hay evidencia de potencial mutagénico o clastogénico para ibandronato. El ibandronato no fue genotóxico en ensayos de daño cromosómico in vivo en micronúcleos de ratón.

Deterioro de la fertilidad
En ratas hembras tratadas 14 días antes del apareamiento y durante la gestación, se observó disminución en la fertilidad, los cuerpos lúteos y los lugares de implantación con dosis orales de 16 mg/kg/día (dosis que equivalen a 13 veces la exposición obtenida en humanos tras la administración de una dosis oral mensual única de 150

mg).

Reacciones Adversas:

La seguridad del ácido ibandrónico en el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica fue evaluada en pacientes entre 41 y 82 años, reportándose las siguientes reacciones adversas: dolor de espalda, dolor en las extremidades, astenia, reacciones alérgicas, dispepsia, diarrea, problemas dentales, vómitos, gastritis, mialgia, trastornos en las articulaciones, artritis, dolor de cabeza, mareos, vértigo, infecciones respiratorias, bronquitis, neumonía, faringitis e infecciones en el tracto urinario.

Reportes en la literatura médica indican que los bisfosfonatos pueden ser asociados con inflamación ocular como iritis y escleritis. En algunos casos, estos eventos se resolvieron al discontinuarse el bisfosfonato.

Experiencia Post-comercialización:
Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la comercialización del ácido ibandrónico. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas/shock, en algunos casos fatales, angioedema, broncoespasmo, asma, rash, hipocalcemia, dolores musculoesqueléticos, osteonecrosis mandibular, fracturas femorales atípicas.

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia rara.
Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Dronaval®. Muchos de estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y presentaron signos de infección local, incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia muy rara.

Precauciones y Advertencias:

Osteonecrosis mandibular:
Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente (1 de cada 1.000 a 1 de cada 100 pacientes) en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Dronaval® comprimidos.

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia médica. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada y una valoración riesgo- beneficio individual antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

• Potencia del bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonato.

• Cáncer, condiciones co-mórbidas (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.

• Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.

• Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos (p. ej. extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a

chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Dronaval®. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de Dronaval®. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen ONM durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de ONM en pacientes que precisen procesos dentales.

Se debe establecer el plan de manejo de los pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen a ella.

La osteonecrosis de mandíbula (ONM por sus siglas), que puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales con retraso en la cicatrización y se ha informado en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo el ácido ibandrónico. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis de mandíbula incluyen procedimientos invasivos dentales (por ejemplo, extracción de dientes, implantes dentales, cirugía), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, corticosteroides), higiene oral deficiente y trastornos co-mórbidos (por ejemplo, enfermedad periodontal y/u otra enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección, prótesis mal ajustadas). El riesgo de osteonecrosis mandibular puede aumentar con la duración de la exposición a bisfosfonatos.

Para los pacientes que requieran intervenciones dentales invasivas, la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos puede reducir el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante y/o cirujano dental debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según el beneficio versus riesgo.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos deben recibir atención por un cirujano dental. En estos pacientes, una extensa cirugía dental para el tratamiento de la ONM puede agravar la situación. La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos debe considerarse sobre la base de la evaluación beneficio versus riesgo.

Osteonecrosis del canal auditivo externo:
Se han notificado casos de osteonecrosis del canal auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Dronaval®, como otros bisfosfonatos administrados oralmente, pueden causar irritación de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de agravamiento de una enfermedad subyacente, se debe tener precaución cuando Dronaval® se administra a pacientes con problemas gastrointestinales superiores activos (tal como esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras). Se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos orales reacciones adversas esofágicas, tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, ocasionalmente con sangrado y raramente seguidas de estenosis esofágica o perforación.

Su médico debe estar atento a cualquier signo o síntoma que sugiera una posible reacción esofágica y los pacientes deben ser instruidos para interrumpir Dronaval® y buscar atención médica si desarrolla alguno de estos síntomas.

El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en los pacientes que se acuestan después de tomar bisfosfonatos orales y/o que no pueden tragar el comprimido con el vaso lleno de agua recomendado y/o que siguen tomando bisfosfonatos orales después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Por lo tanto, es muy importante que las instrucciones completas de administración sean recibidas y entendidas por el paciente (ver Forma de Administración). En los pacientes que no pueden cumplir con las instrucciones de dosificación debido a una discapacidad mental, la terapia con ácido ibandrónico debe utilizarse bajo la supervisión apropiada.

Hipocalcemia y Metabolismo Mineral:
Se ha informado hipocalcemia en pacientes tratados con ácido ibandrónico. Se recomienda tratar la hipocalcemia

y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral antes de comenzar la terapia con ácido ibandrónico. Instruya a los pacientes a tomar suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético de estos elementos es insuficiente.

Dolor Musculoesquelético:
Severo y en ocasiones incapacitante dolor de huesos, de articulaciones y/o muscular han sido reportados en pacientes que toman ácido ibandrónico y otros bisfosfonatos (ver Reacciones Adversas). El tiempo de aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses después de comenzar con el medicamento. La mayoría de los pacientes aliviaron los síntomas después de interrumpir. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas cuando fue expuesto de nuevo al mismo medicamento u otro bisfosfonato. Considere la posibilidad de suspender el uso si se presentan síntomas graves.

Fracturas Femorales Inusuales:
Han sido reportados en pacientes tratados con bisfosfonatos fracturas inusuales de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral. La causalidad no ha sido establecida debido a que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bisfosfonatos.

Cualquier paciente con antecedentes de exposición a bisfosfonatos que presenta dolor en la ingle o el muslo se debe sospechar de tener una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura de fémur incompleta. Los pacientes que presentan una fractura atípica también se deben evaluar los síntomas y signos de fractura de la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con bisfosfonato y evaluar el riesgo/beneficio de la terapia para el paciente.

Insuficiencia Renal Grave:
El uso de ácido ibandrónico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Uso Geriátrico:
No se observaron diferencias en eficacia o seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos no puede ser descartada.

Uso Pediátrico:
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. El ácido ibandrónico debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia: Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa. No se recomienda el uso de ibandronato durante la lactancia.

Interacciones:

Suplementos de calcio/antiácidos
Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio, hierro) son propensos a interferir con la absorción del ácido ibandrónico. Por lo tanto, se debe instruir a los pacientes tomar DRONOVAL® al menos 60 minutos antes de los medicamentos orales, incluyendo los medicamentos que contienen cationes multivalentes (como los antiácidos, los suplementos o vitaminas). Además, los pacientes deben esperar por lo menos 60 minutos después de la administración antes de tomar otros medicamentos por vía oral.

Aspirina/AINES

Debido a que los antiinflamatorios no esteroidales (AINES), aspirina y los bisfosfonatos son asociados con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución con el uso concomitante de Aspirina o AINES con DRONOVAL®

Pruebas de laboratorio clínico
Los bisfosfonatos son conocidos por interferir con el uso de agentes utilizados en imágenes óseas. No hay estudios específicos con ibandronato.

Sobredosificación:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de ácido ibandrónico. No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar hipocalcemia, hipofosfatemia y complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras).

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe administrar leche o antiácidos que se fijen al ácido ibandrónico. Dado el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente deberá permanecer totalmente erguido. La diálisis podría no ser beneficiosa.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

DUALTEN

Antihipertensivo



Descripcion:

DUALTEN contiene carvedilol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico no selectivo.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Carvedilol: 6,25; 12,5 ó 25 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Dualten 6,25 mg: Envase con 30 comprimidos
Dualten 12,5 mg: Envase con 30 comprimidos
Dualten 25 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Carvedilol es un bloqueador no selectivo del receptor Beta-adrenérgico, capaz de reducir la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación e inhibir el sistema reninaangiotensina- aldosterona mediante el beta-bloqueo, manteniendo la actividad de la renina plasmática reducida.

Se ha demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos:

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total. La frecuencia cardiaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionamiento renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías.

En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Se ha demostrado que carvedilol es capaz de reducir la precarga y la poscarga ventriculares.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Carvedilol es un bloqueador no selectivo del receptor beta-adrenérgico con actividad bloqueadora alfa1 y moderada actividad estabilizante de membrana. Carvedilol no posee actividad simpaticomimética intrínseca.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es de un 25% a un 35%. Los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 a 1.5 hora después de una dosis oral. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad ni a la concentración sérica máxima, pero si prolonga el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Distribución:
Carvedilol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 98 a 99%. El volumen de distribución es de aproximadamente 115 a 132 L y se halla aumentado, cuatro veces, en pacientes con cirrosis hepática.

Metabolismo:
Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, siendo una de las principales vías de metabolismo la oxidación de la cadena lateral y la hidroxilación del anillo aromático con la posterior glucuronidación y sulfatación.

La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Siendo, el metabolito 4'-hidroxifenol aproximadamente 13 veces más potente que carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. Sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxi-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

Las principales isoenzimas del citocromo P450 responsable del metabolismo del carvedilol son CYP2D6 y CYP2C9 y en menor medida del CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1. Carvedilol sufre amplio metabolismo hepático de primer paso, el cual es estereoselectivo dando como resultado un nivel plasmático de R (+)-carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayor que S (-)-carvedilol.

Carvedilol está sujeta al polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 lo que puede contribuir a la variabilidad interindividual en la farmacocinética de carvedilol. Metabolizadores pobres pueden presentar respuesta exagerada y/o toxicidad en comparación con los metabolizadores rápidos. El tiempo de vida media de carvedilol es de 6 a 10 horas.

Excreción:
Sólo el 16% de carvedilol se excreta en la orina, principalmente como metabolitos, y sólo pequeñas cantidades (menos de 1%) del fármaco se recupera en la orina como droga inalterada. A través de las heces se excreta el 60% de carvedilol.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia cardíaca:
Las concentraciones plasmáticas de carvedilol durante el estado estacionario se incrementan proporcionalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardiaca se han observado incrementos del área bajo la curva y la Cmax de hasta un máximo de 50% al 100% en comparación a los valores observados en pacientes sanos. El tiempo de vida media de carvedilol fue similar a la observada en sujetos sanos

Pacientes geriátricos:
El promedio de los niveles plasmáticos de carvedilol fueron un 50% mayor en comparación con los resultados obtenidos en pacientes jóvenes.

Insuficiencia hepática:
En los pacientes con insuficiencia hepática grave (cirrosis) se presenta un incremento en los niveles plasmáticos de carvedilol de 4 a 7 veces lo observado en sujetos sanos. Carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:
Aunque carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de carvedilol se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave. Según los datos registrados, se producen incrementos de aproximadamente del 40% y el 50% en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de los pacientes hipertensos con moderada a severa insuficiencia renal, sin embargo las áreas bajo la

curva son similares tanto en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, como en aquellos que no la poseen.

Indicaciones:

Tratamiento de Hipertensión esencial.
Tratamiento de la angina estable.
Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca congestiva sintomática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido.

Hipertensión esencial:
La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 6,25 mg dos veces al día con las comidas durante los 7 a 14 primeros días. Entonces se incrementa a 12,5 mg dos veces al día en caso de no controlar adecuadamente la presión sanguínea. Al cabo de 7 a 14 días se puede incrementarse la dosis a 25 mg dos veces al día si es tolerado y si la presión sanguínea aún no ha sido controlada.
La dosis máxima recomendada de 50 mg administrada una vez al día o en dosis divididas (2 veces al día).

Ancianos: la dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día, lo cual ha proporcionado un control satisfactorio en algunos pacientes. Si la respuesta no fuese la adecuada, la dosis puede ser ajustada a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada.

Tratamiento prolongado de la angina estable:
La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).
La dosis máxima recomendada para pacientes de edad avanzada es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática
La dosis debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca por el médico durante el período de ajuste a dosis más elevadas.

Antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol, la posología de digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA (en caso de que se haya recurrido a ellos) debe estabilizarse previamente. El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. En pacientes con un peso corporal inferior a 85 Kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 Kg.

Antes de cada aumento de dosis, el médico debería examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de la vasodilatación. Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca o la existencia de una retención de líquidos deberían ser tratados con mayores dosis de diuréticos, aunque ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir temporalmente su tratamiento. Si el tratamiento con Carvedilol fuera interrumpido durante más de dos semanas, la terapia debería reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas posológicas antes mencionadas. Inicialmente los síntomas de vasodilatación pueden corregirse mediante una reducción en la

dosis de diuréticos. Si los síntomas persisten, puede recurrirse a una reducción de la dosis de Carvedilol si fuera necesario. En estas circunstancias, la dosis de Carvedilol no debiera incrementarse hasta que no se haya conseguido estabilizar los síntomas de un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o derivados de la vasodilatación.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a carvedilol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cualquier condición bronco-espástica relacionada. Se han reportados muertes en pacientes asmáticos después de la administración de carvedilol.
- Shock cardiogénico o que presenten insuficiencia cardiaca descompensada que requieran de terapia inotrópica intravenosa. Estos pacientes deben primero terminar la terapia intravenosa antes de empezar el tratamiento con carvedilol.
- Bloqueo A - V de segundo o tercer grado.
- Severa falla hepática.
- Enfermedad nódulo sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Bradicardia severa.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
En estudios de dos años de duración, en donde se administró, en ratas, dosis de carvedilol de hasta 75 mg/kg/día (12 veces la dosis recomendad en humanos); y en ratones que recibieron dosis de hasta hasta 200 mg/kg/día (16 veces la dosis recomendad en humanos), carvedilol no tuvo ningún efecto cancerígeno.

Mutagénesis
Carvedilol fue negativo en las pruebas de genotoxicidad, incluida el test de Ames, el ensayo de mutagenicidad CHO/HGPRT y el ensayo in vitro de micronúcleos hámster, así como en los ensayos in vivo para determinar clastogenicidad en linfocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad
A dosis iguales o superiores a 200 mg/kg/día (mayor o igual a 32 veces la dosis recomendad en humanos) carvedilol fue tóxico para las ratas adultas (sedación, reducción de la ganancia de peso), lo que fue asociado a una reducción del número de apareamientos exitosos, el tiempo de apareamiento se prolongó y disminuyo significativamente los cuerpos lúteos e implantes por madre. No se observaron signos de toxicidad y/o deterioro de la fertilidad con dosis de hasta 60 mg/kg/día (10 veces la dosis recomendad en humanos).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras la administración de carvedilol se enumeran a continuación, agrupadas por grupo o sistema que afectan, además se destacan aquellas que se han reportado con mayor frecuencia tras la administración de carvedilol.

Sistema nervioso central:
Frecuentes: cefaleas, mareos, fatiga, astenia
Otras: estado de ánimo deprimido, somnolencia, hipoestesia, vértigo, hipocinesia, parestesias, pensamientos anormales.

Sistema cardiovascular:
Frecuentes: hipotensión postural, bradicardia, edema.
Otras: síncope, hipotensión, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías), angor pectoris, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o

fenómeno de Raynaud, insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de dosis, bloqueo AV, progresión de la insuficiencia cardiaca, palpitaciones, hipertensión.

Sistema respiratorio:
Frecuentes: disnea, tos.
Otras: Asma, obstrucción nasal.

Sistema gastrointestinal:
Frecuentes: molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas.
Otras: diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, melena, periodontitis, aumento de la bilirrubina.

Piel y anexos:
Otras: reacciones cutáneas (exantema alérgico, urticaria o prurito por ejemplo)

Bioquímica y hematología:
Otras: casos aislados de alteraciones en las transaminasas, trombocitopenia, leucopenia, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipervolemia, aumento de GGT, pérdida de peso, hiperpotasemia, elevación de la creatinina.

Otras reacciones:
Otras: artralgia, calambres musculares, reacciones alérgicas, hipovolemia, fiebre, alteraciones de la visión, disminución del lagrimeo, sequedad bucal, trastornos de la micción, anomalías de la función renal, impotencia sexual, disminución de la libido, irritación ocular, reacciones alérgicas, tinitus.

Metabólicos:
Frecuentes: hiperglucemia, incremento del peso corporal, incremento del nitrógeno ureico en sangre, incremento del nitrógeno no proteico, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

Experiencia post-Comercialización
Se ha informado de casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se han resuelto discontinuando el tratamiento. Se han reportado casos de anemia aplastica y severas reacciones cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson necrolisis epidérmica tóxica y eritema multiforme). Se han notificado de raros casos de reacciones de hipersensibilidad y neumonitis intersticial.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento
A los pacientes con enfermedad arterial coronaria, que están siendo tratados con carvedilol, se les debe advertir sobre los posibles efectos adversos relacionados con la discontinuación abrupta de este medicamento. Exacerbación de la angina, infarto al miocardio y arritmias ventriculares han sido reportadas en pacientes con angina, que realizaron una interrupción brusca del tratamiento con beta-bloqueadores. El infarto al miocardio y las arritmias ventriculares pueden ocurrir con o sin exacerbación previa de la angina de pecho. Como sucede con otros beta-bloqueadores, cuando se ha decidido suspender el tratamiento con carvedilol, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados y se aconseja limitar la actividad física al mínimo. El proceso de suspender el tratamiento y retirar el medicamento del paciente debe llevarse a cabo durante 1 a 2 semanas. Si empeora la angina de pecho o se desarrolla insuficiencia cardiaca aguda, se recomienda que, sin demora, reanudar el tratamiento con carvedilol, al menos temporalmente.

Bradicardia
Se ha visto que la administración de carvedilol puede causar bradicardia. Si el pulso cae por debajo de los 55 latidos / minuto, se recomienda reducir la dosis.

Hipotensión
De acuerdo a la información disponible, la administración de carvedilol podría causar hipotensión, ya sea postural o no. El riesgo de estos acontecimientos fue mayor durante los primeros 30 días de administración. Se recomienda comenzar con la dosis más baja, realizar la administración junto con los alimentos y realizar la titulación progresiva de carvedilol, con el fin de disminuir la probabilidad de síncope o de hipotensión excesiva. Durante el inicio del tratamiento, el paciente debe ser advertido de evitar situaciones como conducir o realizar

tareas peligrosas, donde pueden ocasionarse heridas graves como consecuencia de un eventual síncope.

Insuficiencia Cardíaca / retención de líquidos
El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos puede ocurrir durante el tratamiento con carvedilol. Si se producen estos eventos adversos, se recomienda incrementar la dosis de los diuréticos y la dosis de carvedilol no debe aumentar hasta que se alcance la estabilidad clínica. En ocasiones puede ser necesario bajar la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente el tratamiento.

La aparición de estos episodios no imposibilita una posterior valoración, o la respuesta favorable a la tratamiento con carvedilol. El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento a largo plazo, es más probable que se relacione con la enfermedad subyacente del paciente, que con el tratamiento con carvedilol.

Broncoespasmo no alérgico
Los pacientes con enfermedad bronco-espástica (bronquitis crónica y enfisema) deben, en general, no recibir beta-bloqueadores. Carvedilol puede ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad bronco-espástica, que no responden o no toleran, otros agentes antihipertensivos. Es prudente, que si se va a prescribir carvedilol, se utilice la dosis efectiva más baja, de modo que la inhibición de Beta-agonistas endógenos o exógenos se reduzca al mínimo. La dosis deberá reducirse si muestra señales de broncoespasmo durante la titulación de la dosis.

Control glucémico en la diabetes tipo 2
En general, los beta-bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de la hipoglucemia, especialmente la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retrasar la recuperación de los niveles de glucosa en la sangre. Los pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales, deben ser advertidos sobre estos posibles efectos adversos.

En pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes, la terapia con carvedilol puede llevar al empeoramiento del control de la glicemia, provocando la intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda la monitorización de los niveles de glucosa en sangre durante el inicio del tratamiento con carvedilol, lo mismo se recomienda si se requiere ajustar la dosis, o suspender el tratamiento.

En pacientes con hipertensión leve a moderada y diabetes tipo 2 bien controlada, carvedilol no tuvo efectos adversos sobre el control glucémico, con respecto a las mediciones de la HbA1c.

Enfermedad vascular periférica
Los beta-bloqueadores pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Se debe tener precaución en tales individuos.

Deterioro de la función renal
En raras ocasiones, el uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha asociado a deterioro de la función renal. Los pacientes de riesgo parecen ser aquellos con presión arterial baja (presión arterial sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En aquellos pacientes que experimentaron deterioro de la función renal, esta se recupero, cuando se dejó de administrar carvedilol. En los pacientes con estos factores de riesgo se recomienda el seguimiento de la función renal durante el inicio del tratamiento y la titulación de la dosis; si se produce el empeoramiento de la función, se recomienda la suspensión de la terapia con carvedilol.

Anestesia y Cirugía Mayor
Si se encuentra en tratamiento con carvedilol y este se va a continuar después de la intervención quirúrgica, debe ponerse especial cuidado cuando se administren agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica.

Tirotoxicosis
Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos clínicos del hipertiroidismo, como la taquicardia. La interrupción brusca del tratamiento con beta-bloqueadores puede estar seguida por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o una tormenta tiroidea.

Feocromocitoma
En pacientes con feocromocitoma, un agente bloqueante alfa adrenérgico debe ser prescrito antes de la utilización de cualquier agente beta-bloqueador. Aunque carvedilol tiene actividades farmacológicas bloqueantes tanto en receptores alfa como beta, no existe información acerca de experiencia clínica en esta condición. Por lo

tanto, se debe tener precaución en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de feocromocitoma.

Angina Prinzmetal
Los agentes con actividad beta-bloqueadora no selectiva pueden provocar dolor de pecho en los pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad -bloqueadora pueden impedir tales síntomas. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administre carvedilol a los pacientes con sospecha de angina Prinzmetal.

Riesgo de reacción anafiláctica
Los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a experimentar una de estas reacciones después de la administración de agentes beta-bloqueadores.

Uso en geriátricos
Con excepción de los mareos, los que se presentan con mayor incidencia en pacientes geriátricos hipertensos que en los pacientes jóvenes, no hay diferencias globales en la seguridad o eficacia del tratamiento con carvedilol en sujetos mayores en comparación a los pacientes jóvenes. Del mismo modo, en la experiencia clínica no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y sujetos más jóvenes, pero una mayor sensibilidad de de los pacientes geriátricos a carvedilol, no se puede descartar.

Uso pediátrico
La eficacia y seguridad de carvedilol en pacientes menores de 18 años de edad no ha sido establecida.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol sea teratogénico. Sin embargo los estudios en animales indicaron un incremento en las pérdidas post-implantación en ratas con dosis que equivalen a 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos; lo mismo en conejos con dosis que eran 25 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, también se aprecio una disminución del peso corporal fetal con dosis tóxica para la madre, 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos, acompañado de una elevación de la frecuencia de retraso en el desarrollo del esqueleto en los fetos (falta o retraso en el crecimiento de la 13a costilla). En ratas, la máxima dosis tolerada sin aparición de efectos adversos sobre el desarrollo fue de 60 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos); mientras que en conejos fue de 15 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Carvedilol se puede administrar durante el embarazo, siempre que los beneficios superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta o no en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que el carvedilol y/o sus metabolitos (así como otros Beta-bloqueadores) atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves que tiene los beta-bloqueadores en los lactantes, especialmente la bradicardia, debe tomarse una decisión; interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Interacciones:

Medicamentos Antidiabéticos
Los beta-bloqueadores parecen presentar un riesgo mínimo de alterar el control glucémico en pacientes no diabéticos, sin embargo se ha reportado hipoglucemia severa en pacientes diabéticos en tratamiento con algún beta-bloqueador. El bloqueo de los receptores beta-2 por los beta-bloqueadores no cardioselectivos durante los episodios de hipoglucemia inhibe la movilización de glucosa hepática, oculta las manifestaciones periféricas de la hipoglucemia (con la excepción de la sudoración) y conduce a hipertensión.

Los receptores beta-2 también están implicados en la secreción de insulina y por tanto los beta-bloqueadores pueden disminuir la tolerancia de la glucosa en los pacientes con diabetes tipo II. Por lo tanto, en pacientes que toman insulina o hipoglucemiantes orales, se recomienda el seguimiento regular de los niveles glucosa en

sangre.

Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)
El uso concomitante de algún AINE y un bloqueador beta-adrenérgico puede dar lugar a un aumento en la presión arterial, interfiriendo con el normal control de la presión arterial.

Broncodilatadores
El uso concomitante de un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos y un agonista beta-2 puede interferir con los efectos de cada fármaco, debido al antagonismo farmacológico. Además, en pacientes asmáticos o con EPOC, los beta-bloqueadores pueden producir broncoespasmo severo. Por lo tanto, el uso de beta-bloqueadores son contraindicados en pacientes tratados con agonistas beta-2.

Agentes hipotensores
Los pacientes que toman agentes con beta-bloqueadores con drogas capaces de agotar las reservas de catecolaminas (por ejemplo, reserpina y los inhibidores de la monoamino oxidasa) deben ser observados de cerca para detectar signos de hipotensión y / o bradicardia severa.

La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardiaco. Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con carvedilol y clonidina, el primero en ser retirado debería ser carvedilol con varios días de antelación antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.

Bloqueadores de los canales de calcio
La combinación de un bloqueador de los canales de calcio y un beta-bloqueador pueden ser útiles en el tratamiento de la angina de pecho o la hipertensión. Sin embargo, el uso concomitante de un bloqueador de canales de calcio y un beta-bloqueador puede producir hipotensión severa o poner en peligro el funcionamiento cardíaco. Estos efectos son más frecuentes en pacientes con deterioro de la función ventricular izquierda, arritmias cardíacas, o estenosis aórtica. Si este tipo de medicamento se van a combinar se recomienda monitorización del ECG y de la presión arterial.

Agentes Simpaticomiméticos:
Los agentes simpaticomiméticos causan un aumento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la presión arterial sistólica. Los efectos de estos agentes sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca son atenuados por la administración conjunta con beta-bloqueadores selectivos o no selectivos.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático
Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de carvedilol.

Hay que actuar con especial cuidado en el caso de pacientes que reciban inductores de oxidasas de función mixta, tales como rifampicina, puesto que pueden disminuir los niveles séricos de carvedilol, o inhibidores de oxidasas de función mixta, tales como cimetidina, puesto que pueden elevar sus niveles séricos.

La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70% aproximadamente. La cimetidina aumenta el área bajo la curva aproximadamente en un 30% pero no modifica la Cmax. No obstante, teniendo en cuenta la influencia relativamente pequeña que posee la cimetidina en la concentración de carvedilol, la interacción que se puede producir es mínima.

Amiodarona
La amiodarona y su metabolito des-etil-amiodarona, inhibidores de CYP2C9, son capaces de aumentar las concentraciones de carvedilol. La administración concomitante de inhibidores CYP2C9, como amiodarona u otros medicamentos como fluconazol con carvedilol puede aumentar los efectos de los beta-bloqueadores de carvedilol, resultando un mayor enlentecimiento de la frecuencia cardiaca o de la conducción cardiaca. Los pacientes que reciben este tipo de asociaciones deben ser observados para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardíaco.

Ciclosporina
En pacientes tratados con ciclosporina, trasplantados de riñón, y que padecían rechazo vascular crónico; se ha observado un pequeño aumento en la concentración promedio de ciclosporina, tras el inicio del tratamiento con carvedilol.

Glicósidos Digitálicos
Tanto los glucósidos digitálicos como los beta-bloqueadores son capaces de disminuir la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de bradicardia. Por lo tanto, un mayor seguimiento de los niveles de digoxina se recomienda al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con carvedilol.

Sobredosificación:

La sobredosis podría producir hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También se pueden producir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos y convulsiones generalizadas.

Tratamiento general de la sobredosis:
El paciente debe ser colocado en posición supina y, cuando sea necesario, se deberán realizar cuidados intensivos. El lavado gástrico o inducción farmacológica de emesis puede usarse poco después de haberse realizado la ingestión.

Los siguientes fármacos pueden ser administrados:

- Para la bradicardia excesiva: La atropina, 2 mg IV.
- Para apoyar la función cardiovascular: glucagón, de 5 a 10 mg IV rápidamente durante 30 segundos, seguido de una infusión continua de 5 mg / hora; Simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis según el peso corporal y el efecto.

Si la vasodilatación periférica predomina, puede ser necesaria la administración de adrenalina o noradrenalina. En caso de que la bradicardia sea resistente al tratamiento, la terapia de marcapasos debe ser considerada. En caso de producirse broncoespasmo, la administración de medicamento beta-simpaticomiméticos (en aerosol o IV) o aminofilina IV se debe considerar. En caso de convulsiones, se recomienda la inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

En caso de intoxicación grave, que incluye a pacientes con síntomas de shock, el tratamiento con antídotos debe continuarse durante un período suficientemente largo consistente con el tiempo de vida media de carvedilol (6-10 horas).

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

DUOVAL

Antihistamínico / Descongestionante



Descripcion:

DUOVAL es una asociación de pseudoefedrina y clorfenamina, con acción descongestionante y antihistamínica.

Composición:

Cada 5 mL de jarabe contiene:
Pseudoefedrina sulfato 30 mg
Clorfenamina maleato 2 mg
Excipientes c.s.p.

Cada 1 mL de solución oral para gotas (24 gotas) contiene:
Pseudoefedrina sulfato 30 mg
Clorfenamina maleato 1 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Jarabe: frasco con 120 ml
Gotas: frasco con 15 ml

Propiedades Farmacológicas:

DUOVAL es una asociación de clorfenamina maleato, fármaco antialérgico antagonista de los receptores H1 y pseudoefedrina, un descongestionante.

Esta combinación es de gran utilidad terapéutica en el alivio de los síntomas del resfrío común donde predomina la congestión de las vías respiratorias altas, de origen alérgico o de cualquier origen. La combinación de estos fármacos aporta un preparado de acción eficaz y segura el que es capaz de manejar fácilmente síntomas de congestión de las vías respiratorias altas y la inflamación de la mucosa nasal.

La clorfenamina es capaz de antagonizar muchas de las acciones estimulantes de la histamina a nivel de los vasos sanguíneos y músculo liso bronquial. Es un débil antagonista del broncoespasmo inducido por reacciones antígeno-anticuerpo. La clorfenamina es eficaz en antagonizar la histamina que produce un aumento en la permeabilidad capilar, formación de edema, rubor y prurito, síntomas que generalmente están presentes en el resfrío común asociado a tos.

La pseudoefedrina actúa como vasoconstrictor. Es un descongestionante sistémico que actúa sobre los receptores alfa-adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio y produce vasoconstricción. Contrae las membranas mucosas nasales inflamadas, reduce la hiperemia, el edema y la congestión nasal, y aumenta la permeabilidad de las vías respiratorias nasales. Puede aumentar el drenaje de las secreciones de los senos y abrir los conductos obstruidos de las trompas de Eustaquio. La pseudoefedrina puede causar estimulación del

S.N.C. especialmente en pacientes que son sensibles a los efectos de las drogas simpaticomiméticas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina y sus efectos sobre el músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio. Este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, y suprime la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o la formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa directamente sobre los receptores -adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio produciendo vasoconstricción de las membranas mucosas nasales inflamadas.

La pseudoefedrina puede relajar el músculo liso bronquial por estimulación de los receptores adrenérgicos 2, sin embargo, no se ha demostrado broncodilatación sustancial consistente, tras la administración oral de la droga.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Después de la administración de Clorfenamina; la absorción máxima se produce dentro de una hora y media, y la concentración plasmática máxima a las 2 horas, para luego caer en las próximas 46 horas. Administrarlo junto con los alimentos retrasa su absorción, pero no afecta su biodisponibilidad. Tras la administración de clorfenamina la respuesta inicial es apreciable a los 30 minutos con un efecto que dura entre 3 a 6 horas.

La biodisponibilidad oral de pseudoefedrina no ha sido cuantificada. La absorción no es afectada significativamente por la concomitancia con los alimentos. La concomitancia con hidróxido de aluminio aumenta la absorción de la pseudoefedrina. Después de la administración oral de pseudoefedrina la concentración máxima se alcanza a las 1.5 a 2.4 horas. El inicio de acción es apreciable a los 30 a 60 minutos; con un efecto que dura 3 a 4 horas.

Distribución
La distribución de clorfenamina en el cuerpo humano no se ha caracterizado completamente. Tras la administración intravenosa en conejos, las concentraciones más altas de la droga se alcanzan en los pulmones, corazón, riñones, cerebro, intestino delgado y el bazo, con menores concentraciones en el intestino grueso, los músculos, el estómago, las glándulas suprarrenales, la grasa, el hígado y mesenterio.

Tras la administración IV en humanos, la distribución de clorfenamina es rápida y extensa. Clorfenamina se distribuye en el sistema nervioso central, lo que se demuestra por la somnolencia que provoca. Posee un volumen de distribución de 3.21 L / kg en adultos y 1.2 a 5.46 L / kg en los niños. Clorfenamina posee una vida media de distribución de 15 minutos.

In vitro, la clorfenamina posee entre un 69-72% de unión a proteínas plasmáticas.

Pseudoefedrina posee un volumen de distribución de 2.4 a 2.6 L/Kg.

Metabolismo:
Clorfenamina es extensamente metabolizado en el hígado, sufre un extenso metabolismo de primer paso, dando lugar a metabolitos mono-desmetilados y di-desmetilados los cuales son inactivos. Posee un tiempo de vida media de 20 horas.

Entre un 10% y un 30% del metabolismo de pseudoefedrina se realiza a nivel hepático. Pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las monoamino-oxidasas. Producto de su metabolismo se produce el nor-pseudoefedrina, el cual es activo y también es capaz de estimular el SNC. Pseudoefedrina posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

Excreción:
Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta dentro de las 12 horas posteriores a la administración como metabolitos polares y el 3% al 18% como fármaco inalterado, todos por vía renal. Menos de un 1% se excreta por las heces. Posee un clearance total de 234 a 470 mL/hr/Kg (pediátrico).

Entre un 70% y un 90% de pseudoefedrina, se excreta como fármaco inalterado por la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina, puede reducir ligeramente la excreción urinaria de pseudoefedrina, en particular con un pH superior a 5.5. Posee un clearance total de 9,2 a 10,3 mL / min / Kg (pediátrico).

Indicaciones:

Congestión de las vías respiratorias altas (incluyendo los senos paranasales y las trompas de Eustaquio), resfrío común, fiebre del heno, rinitis alérgica y vasomotora.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis pediátrica usual:

DUOVAL SOLUCIÓN GOTAS
Niños de 2 a 5 años: 15 mg de Pseudoefedrina y 0,5 mg de Clorfenamina (12 gotas), 3-4 veces al día. Se recomienda no exceder los 60 mg de pseudoefedrina por día

DUOVAL JARABE
Niños de 6 a 12 años: 1 cucharadita (5 mL) 3 a 4 veces al día

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a algunos de los principios activos, a dexclorfenamina, a medicamentos simpaticomiméticos o cualquier otro componente de la fórmula.
No administrar a pacientes con enfermedad arterial coronaria severa, hipertensión severa o a pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa. En recién nacidos y prematuros
No administrar durante el embarazo o período de lactancia.
Esta contraindicado para el tratamiento de los síntomas respiratorios de las vías aéreas bajas, incluyendo el asma.

Reacciones Adversas:

Tras la administración de clorfenamina las reacciones adversas más comúnmente descritas son nauseas, anorexia, vómitos, dolor epigástrico, somnolencia y diarrea o constipación. Las reacciones adversas comúnmente reportadas tras la administración de pseudoefedrina son alteraciones del gusto, insomnio, agitación, nerviosismo, irritabilidad y tensión.

Se han reportado otras reacciones adversas, menos frecuentes, tras la administración de clorfenamina, estas son agranulocitosis, anemia aplástica, trombocitopenia, discinesia, sedación, alucinaciones.

Otras reacciones adversas, menos frecuentes, reportadas tras la administración de pseudoefedrina incluyen fibrilación atrial, hipertensión, taquicardia menor, hipotensión, infarto al miocardio, contracciones ventriculares prematuras, erupciones cutáneas, hipertermia, sacudidas mioclónicas, pensamiento bizarro, alucinaciones, comportamiento hiperactivo.

Precauciones y Advertencias:

Administrar con precaución a pacientes con enfermedades cardiovasculares, asma, obstrucción del cuello de la vejiga, insuficiencia hepática, glaucoma, obstrucción piloroduodenal, úlcera, hipertrofia de próstata sintomática, diabetes mellitus, hipertiroidismo o insuficiencia renal.

La administración de clorfenamina puede ocasionar efectos sedantes, algunos pacientes pueden ser más o menos susceptibles a estos efectos. Algunos pacientes pueden ser sensibles a los efectos activadores de pseudoefedrina sobre el SNC.

Interacciones:

La administración concomitante de pseudoefedrina con los inhibidores de la monoamino oxidasa puede producir una severa hipertensión, hiperpirexia y dolor de cabeza, posiblemente debido a un aumento de la biodisponibilidad de norepinefrina, misma situación que podría suscitarse con la administración concomitante de pseudoefedrina con furazolidona.

La eliminación renal de efedrina y la pseudoefedrina son dependientes del pH y del flujo de orina. La concomitancia de pseudoefedrina con bicarbonato de sodio puede aumentar el pH de la orina disminuyendo la eliminación renal de este fármaco; con lo cual se puede prolongar la vida media de pseudoefedrina aumentando su posible toxicidad.

El uso concomitante de pseudoefedrina con linezolid puede incrementar la presión arterial debido a una inhibición del metabolismo de pseudoefedrina. Al administrarlo con metildopa podría ocurrir una perdida del control de la presión e incrementa el riesgo de una urgencia hipertensiva. El uso concomitante de pseudoefedrina con midodrina puede aumentar el efecto hipertensor de midodrina.

La administración de clorfenamina junto a alcaloides de la belladonna podría producir un actividad anticolinérgica excesiva. La concomitancia de clorfenamina con fenitoina incrementa el riesgo de producir una intoxicación por fenitoina. La administración de procarbazina concomitantemente con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

Sobredosificación:

Los síntomas de toxicidad por antihistamínicos en niños pueden parecerse a una sobredosis de atropina; que incluyen pupilas dilatadas, movimientos oculares anormales, cara enrojecida, sequedad de boca, retención urinaria, fiebre, excitación, alucinaciones, desorientación, agitación, comportamiento extraño, confusión, nerviosismo, inquietud, irritabilidad, hiperactividad, delirio, espasmos musculares, cansancio, movimiento anormal de la lengua, marcha inestable, temblor de las extremidades, problemas del habla, ataxia, incoordinación, atetosis, convulsiones tónico-clónicas y depresión postictal. Los niños se recuperaron gradualmente por lo general dentro de las 24-48 horas tras la retirada de todos los preparados que contenían el antihistamínico.

Tratamiento general de la sobredosis:
El tratamiento de la sobredosis por antihistamínicos consiste en el tratamiento sintomático y de soporte del paciente, incluyendo respiración artificial, si fuese necesario. Si el paciente está consciente, no ha perdido el reflejo nauseoso y no está teniendo convulsiones, puede inducirse el vómito.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ECAN-R

Antihipertensivo / Hipolipemiante



Bibliografia:

Ficha técnica del producto EXONE-R autorizada por la agencia de medicamentos de Corea del Sur (MFDS). Revisión 30/08/24

Descripcion:

ECAN R contiene valsartan, amlodipino y rosuvastatina. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que cursan con hipertensión arterial y dislipidemia.

Composición:

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 80/5/10 contiene:
Valsartán 80 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 160/5/5 contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 160/5/10 contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Farmacología clínica

(1) Amlodipino: Este antihipertensivo en un antagonista del calcio que inhibe el influjo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo liso vascular y el músculo cardíaco. Este medicamento ofrece un efecto hipotensor al dilatar la arteriola glomerular aferente para aumentar la tasa de filtración glomerular mediante su acción diurética.

(2) Valsartán: Este antagonista de la angiotensina “ bloquea el efecto vasconstrictor de la angiotensina II, a través de su acción antagonista selectiva y competitiva. Esto genera un efecto hipotensor por la vasodilatación causada por el aumento de la concentración de la renina en sangre.
(3) Rosuvastatina: Es un inhibidor de la 3-hidroxi-3 metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima limitante de la velocidad de conversión de HMG-CoA en mevalonato, un precursor del colesterol.

Farmacocinética

(1) Se realizó un estudio biofarmacéutico para comparar la biodisponibilidad de este fármaco (amlodipino/valsartán/rosuvastatina) con el uso concomitante de los fármacos (combinación amlodipino/valsartán y rosuvastatina como monofármaco). En total, 53 voluntarios sanos y en ayunas recibieron una sola dosis de una combinación en dosis fija, que contiene 3 principios activos, o medicamentos comercializados, que son amlodipino/valsartán 5/160 mg con rosuvastatina 10 mg (estudio cruzado 2 por 2). Cuando se realizó una evaluación comparativa de los parámetros farmacocinéticos (AUCúltima, Cmáx) mediante el análisis de la concentración plasmática de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina, el intervalo de confianza del 90% de la media logarítmica de la diferencia de los parámetros evaluados estaban en el rango de bioequivalencia.
(2) Se realizó un estudio farmacocinético comparativo cruzado para evaluar las interacciones farmacológicas entre amlodipino/valsartán y rosuvastatina. En total, 57 voluntarios sanos recibieron la monoterapia de rosuvastatina 20 mg o amlodipino/valsartán 10/160 mg o tratamiento combinado durante 17 días (estudio cruzado 2 por 2). Como resultado de la prueba, no se observaron interacciones farmacocinéticas.
(3) Otros estudios farmacocinéticos con otros medicamentos demuestran un aumento de aproximadamente 2 veces en la mediana del AUC y la Cmáx en sujetos asiáticos (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con caucásicos. Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos de población caucásica y negra.

Estudios clínicos
Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 8 semanas en 203 pacientes (conjunto de seguridad), que tenían hipertensión y dislipidemia, para una evaluación comparativa de la eficacia y la seguridad de la combinación amlodipino/valsartán/rosuvastatina, o la combinación amlodipino/valsartán, o el tratamiento combinado valsartán/rosuvastatina.
Los sujetos recibieron una sola dosis diaria de valsartán 160 mg durante un período de corrección de hábitos de vida de 4 semanas, y los sujetos con una presión arterial sistólica en sedestación no inferior a 140 mg y un nivel de C-LDL adecuado de acuerdo con la clasificación NCEP ATP III al finalizar dicho período fueron asignados aleatoriamente para recibir este fármaco (amlodipino/valsartán/rosuvastatina 10/160/20 mg) o amlodipino/valsartán 10/160 mg o valsartán/rosuvastatina 160/20 mg.
Como variables principales, se evaluaron el cambio en la PAS en sedestación (PASsed) con este fármaco en comparación con el grupo valsartán y rosuvastatina, y el cambio (%) en el C-LDL con este fármaco en comparación con el grupo amlodipino/valsartán.

Al realizar el análisis de varianza (ANCOVA), el cual ajusta la media basal por las covariables, de las variables principales, que eran el cambio en el valor de la PASsed y del C-LDL desde el inicio, se demostró que el cambio en la PAS en sedestación y el C-LDL en el grupo de prueba fue superior a los grupos comparadores respectivos (p <0,0001).

<cambio en la PASsed desde el inicio después de 8 semanas de administración>

PASsed (mmHg)	Este fármaco	Grupo Valsartán/Rosuvastatina
FAS	N=63	N=67
Diferencia (Media de MC± Error estándar)	-24,36±1,70	-8.04±1.65
Diferencia entre los grupos (Media de MC± Error estándar)	-16,32±2,37	
Intervalo de confianza del 95%	[-21,01; -11,63]	
Valor de p (entre los grupos)*	<0,0001	

*Se usó el modelo ANCOVA para hacer una comparación entre los grupos. En el análisis, el cambio en la PASsed era la variable de respuesta, la PASsed inicial y el grupo de prueba eran variables independientes. FAS; Conjunto de análisis completo

<Cambio en el C-LDL desde el inicio después de 8 semanas de administración>

C-LDL (%)	Este fármaco	Grupo Amlodipino/Valsartán
FAS	N=63	N=62
Diferencia (Media de MC± Error estándar)	-53,65±1,95	1.00±1.96
Diferencia entre los grupos (Media de MC± Error estándar))	-54,65±2,77	
Intervalo de confianza del 95%	[-60,12; -49,17]	
Valor de p (entre los grupos) *	<0,0001	

**Se usó el modelo ANCOVA para hacer una comparación entre los grupos. En el análisis, el cambio en el C-LDL era la variable de respuesta, el C-LDL inicial y el grupo de prueba eran variables independientes. FAS; Conjunto de análisis completo

Toxicidad:
- Toxicidad de dosis repetidas
Se realizó una evaluación toxicológica de dosis repetidas de 13 semanas con el fármaco de prueba (amlodipino/valsartán/rosuvastatina) en ratas, y los resultados no revelaron nuevos cambios toxicológicos además de los cambios toxicológicos ya conocidos de cada sustancia.

- Toxicidad reproductiva y del desarrollo
No se llevó a cabo un estudio de toxicología reproductiva y del desarrollo para desarrollar la combinación de dosis fijas, pero a continuación se presenta la toxicidad reproductiva y del desarrollo conocida de cada sustancia.

« Amlodipino:
Los estudios reproductivos en ratas y ratones demostraron retraso de la fecha de parto y trabajo de parto prolongado con dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos en mg/kg. No se observó otra toxicidad reproductiva.

‹ Valsartán:
En ratas, dosis tóxicas para la madre (600 mg/kg/día) durante los últimos días de la gestación y la lactancia dieron lugar a menor sobrevida, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo de la cría.
El valsartán no tuvo efectos adversos sobre la función reproductiva de ratas macho o hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m2.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas que recibieron 600 mg/kg/día y conejos que recibieron 10 mg/kg/día.
Estas dosis son aproximadamente 0,6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y una paciente de 60 kg).
En ratones que recibieron 600 mg/kg/día, no hubo evidencia de toxicidad materna ni fetotoxicidad. Esta dosis era 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m2.

› Rosuvastatina:
La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, con crías de menor tamaño y peso y menor sobrevida con dosis tóxicas para la madre, con exposiciones sistémicas varias veces por encima del nivel de exposición terapéutico.

Indicaciones:

Este medicamento sólo deberá indicarse a quienes necesiten recibir una combinación de dosis fija de amlodipino/valsartán y rosuvastatina al mismo tiempo.

La asociación a dosis fijas de VALSARTAN/AMLODIPINO/ROSUVASTATINA está indicada para el tratamiento de pacientes adultos que cursan con hipertensión arterial y dislipidemia. Además, está indicada como reemplazo de terapia en pacientes que están en tratamiento concomitante con los mismos principios activos y en las mismas dosis por separado.

Posología y Administración:

La dosis recomendada es un comprimido por día. Se recomienda tomar este medicamento con un poco de agua. De ser posible, se recomienda tomar este medicamente siempre a la misma hora, por ejemplo, antes del desayuno.

El uso de este medicamente se limita solo a pacientes adultos, y se deberá considerar una dosis de la combinación de dosis fija de amlodipino/valsartán y rosuvastatina dependiendo del efecto y la tolerancia al medicamento de cada paciente.
Para mayor comodidad, los pacientes que reciben la combinación de valsartán/amlodipino y rosuvastatina en comprimidos/cápsulas por separado pueden pasar a recibir este medicamento que contiene las mismas dosis de los componentes.

Amlodipino/valsartán en combinación de dosis fija:

Se recomienda la titulación individual de la dosis de los componentes (es decir amlodipino o valsartán) antes de cambiar a la combinación de dosis fija. Cuando sea clínicamente apropiado (cuando la presión arterial no esté controlada adecuadamente con monoterapia), podrá considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación de dosis fija de la siguiente manera:
• podrán administrarse 5 mg/80 mg en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.
• podrán administrarse 5 mg/160 mg en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.
• podrán administrarse 10 mg/160 mg en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos o con este medicamento en la concentración 5 mg/160 mg.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina ≥ 10 mL/min). Sin embargo, no deberá usarse para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 mL/min) y pacientes en hemodiálisis. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis diaria máxima recomendada es de 80 mg de valsartán. La combinación de dosis fija de amlodipino/valsartán está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, colestasis, u obstrucción biliar.

Ancianos (≥65 años): En pacientes ancianos, se requiere precaución al aumentar la dosis.

Rosuvastatina:

1. hipercolesterolemia primaria (tipo IIa que incluye hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta (tipo IIb), disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III) e hipercolesterolemia familiar homocigota.
Antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina, se deberá colocar al paciente en una dieta hipocolesterolemiante estándar que deberá continuar durante el tratamiento.
La rosuvastatina puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.
La dosis inicial es de 5 mg una vez al día, pero es posible usar la dosis de mantenimiento si es necesaria para reducir más el colesterol LDL. La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día, y la mayoría de los pacientes están controlados con esta dosis.
La dosis de mantenimiento deberá individualizarse después de 4 o más semanas de acuerdo con el colesterol LDL, el objetivo del tratamiento, y la respuesta del paciente.
La dosis diaria máxima es de 20 mg.

2. Ancianos: No es necesario un ajuste de la dosis adicional en relación con la edad.

3. Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 20 mg de rosuvastatina deberá administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal moderada.

4. Insuficiencia hepática: No hubo aumento en la exposición sistémica a la rosuvastatina en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh ≤7. Sin embargo, se observó aumento de la exposición sistémica en sujetos con

puntuaciones de Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes, deberá considerarse una evaluación de la función renal. No hay experiencia en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh superiores a 9. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

5. Raza: Se observó aumento de la exposición sistémica en sujetos asiáticos. La dosis inicial recomendada es de 5 mg para pacientes con ascendencia asiática. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

6. Dosis en pacientes con factores de predisposición a miopatía. La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes con factores de predisposición a miopatía. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

USO PEDIATRICO
No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. No se recomienda el uso de este medicamento en niños.

USO EN ANCIANOS
No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos, pero no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con cuidado. La depuración de amlodipino en pacientes ancianos mayores de 75 años es reducida, por lo tanto, puede requerirse una dosis inicial más baja y aumentarla lentamente. Dado que, en general, una reducción excesiva de la presión arterial puede causar infartos cerebrales u otros eventos adversos en pacientes ancianos, se la considera inapropiada. Usar este medicamento con cuidado, por ejemplo, empezando con la dosis mínima, etc. En el estudio de farmacodinamia en pacientes ancianos, se observa que la concentración plasmática de valsartán es mayor en ancianos que en más jóvenes.

EFECTOS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO
- En pacientes hipertensos que usaban la combinación valsartán/amlodipino, raramente los resultados de las pruebas de laboratorio presentaron cambios significativos respecto del valor inicial. Se observó un mayor nivel de BUN en el 5,5% de los pacientes que usaban valsartán-amlodipino concomitantemente y en el 5,5% de los pacientes que usaron valsartán como monoterapia en comparación con el 4,5% de los pacientes tratados con placebo.
- Si bien se informó aumento de los valores de la función hepática con el uso de valsartán, no es necesario un control especial en pacientes con hipertensión esencial (primaria).

Contraindicaciones:

1) En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a los derivados de la dihidropiridina.
2) Durante el embarazo y la lactancia en mujeres en edad fértil.
3) En pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, obstrucción biliar o colestasis.
4) En pacientes con enfermedad hepática activa, incluidas elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior normal (LSN).
5) En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).
6) Uso concomitante de este medicamento con productos que contengan aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada-grave (TSG < 60 mL/min/1,73 m2).
7) En pacientes con angioedema hereditario o pacientes que anteriormente tuvieron angioedema con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II.
8) En pacientes con hiperaldosteronismo primario (no se deberá tratar a los pacientes con hiperaldosteronismo primario con este medicamento ya que su sistema renina-angiotensina no está activado).
9) En pacientes con estenosis aórtica de alto grado.
10) Shock.
11) En pacientes con miopatía.
12) En pacientes que reciben ciclosporina concomitante.
13) La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a miopatía / rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 mL/min)
- hipotiroidismo

- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- antecedentes de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso de alcohol
- situaciones donde puede ocurrir un aumento en los niveles plasmáticos
- pacientes asiáticos
- uso concomitante de fibratos.

Reacciones Adversas:

Información sobre reacciones adversas del producto farmacéutico ECAN-R en el **PDF adjunto**

Precauciones y Advertencias:

Advertencia:
El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo aumenta la morbimortalidad fetal y neonatal. Si se detecta embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.

Precaución de uso:

1) Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
Se observó hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con el fármaco combinado amlodipino/valsartán en estudios controlados con placebo. En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes con depleción de volumen y/o de sodio que reciben altas dosis de diuréticos) que reciben antagonistas de la angiotensina, puede producirse hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de esta condición antes de administrar este fármaco o supervisión médica estricta al comienzo del tratamiento.
Si con este fármaco se produce hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y, de ser necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. Se puede continuar con el tratamiento una vez que se haya estabilizado la presión arterial.

2) Hiperpotasemia:
Pare el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) se requiere tener cuidado y realizar un control frecuente de los niveles de potasio.

3) Pacientes con estenosis de la arteria renal:
Este medicamento deberá usarse con cuidado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis de un riñón solitario debido a que con valsartán los niveles de urea en sangre y creatinina sérica pueden aumentar en dichos pacientes.

4) Trasplante renal:
Hasta la fecha no hay experiencia acerca del uso seguro de este medicamento en pacientes que tuvieron un trasplante renal reciente.

5) Angioedema:
Se ha informado angioedema, incluyendo edematización de la laringe y la glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios y/o lengua en pacientes tratados con valsartán. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros productos medicinales, incluyendo los inhibidores de la ECA. El uso de este medicamento se deberá interrumpir de inmediato en pacientes que desarrollen angioedema y no se deberá volver a administrar.

6) Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio:
En general, los antagonistas del calcio, incluido amlodipino, deberán usarse con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (NYHA (Clasificación de la New York Heart Association) III y IV).
En un estudio controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca no

isquémica NYHA III y IV, amlodipino estuvo asociado con aumento de los informes de edema pulmonar a pesar de no observarse una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.
En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina ha estado asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.
La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre deberá incluir la determinación de la función renal.

7) Infarto agudo de miocardio:
Rara vez se ha informado aumento de la frecuencia, duración, período o gravedad de la angina y del infarto agudo de miocardio después de instituir o aumentar la dosis de antagonistas del calcio, incluido amlodipino (especialmente, en la enfermedad coronaria obstructiva grave).

8) Estenosis aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:
Como con todos los vasodilatadores, se indica especial cuidado en pacientes con estenosis mitral, estenosis aórtica significativa o miocardiopatía hipertrófica obstructiva cuando se administra amlodipino.

9) Miastenia gravis o miastenia ocular:
Se han notificado recurrencias cuando se ha (re)administrado la misma estatina o una estatina diferente.

10) Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
No se recomienda el uso combinado de inhibidores de la ECA, AA o aliskirén, como valsartán, que afecta el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

11) Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (La dosis máxima recomendada de valsartán es de 80 mg diarios.)

12) Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina deberá usarse con cautela en pacientes que consumen cantidades excesiva de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes y después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, se deberá tratar la enfermedad de base antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

13) Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han informado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, rara vez, rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Se ha informado miopatía necrotizante inmunomediada en pacientes durante o después del tratamiento con la estatina, incluida la rosuvastatina. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad de los músculos proximales y creatinquinasa (CK) sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, deberá indicarse con cuidado en pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. En dichos pacientes se deberá considerar el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda seguimiento clínico. No se deberá iniciar el tratamiento si los niveles iniciales de CK están significativamente elevados (> 5xLSN). Dichos factores incluyen:
• insuficiencia renal
• hipotiroidismo
• antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
• antecedentes de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
• abuso de alcohol
• edad >70 años
• situaciones donde puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos
• uso concomitante de fibratos.

· Durante el tratamiento, se deberá solicitar a los pacientes que informen de inmediato la aparición de mialgia, debilidad o calambres inexplicables, particularmente si están asociados con malestar general o fiebre. Se deberán determinar los niveles de CK en estos pacientes. Se deberá interrumpir el tratamiento si los niveles de CK están marcadamente elevados (> 5xLSN) o si los síntomas musculares son intensos y causan molestias diarias (aún si los niveles de CK son ≤ 5xLSN). Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se deberá considerar entonces si se vuelve a administrar este fármaco u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa

a la dosis mínima con seguimiento riguroso. No se justifica el seguimiento de rutina de los niveles de CK en pacientes asintomáticos.

· La creatinquinasa (CK) no deberá medirse después de realizar ejercicio extenuante ni en presencia de una causa alternativa posible de aumento de la CK que pueda confundir la interpretación del resultado. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio (> 5xLSN) se deberá realizar una prueba confirmatoria en un lapso de 5 a 7 días. Si la nueva prueba confirma una CK basal > 5xLSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

14) No se deberá usar rosuvastatina en ningún paciente con una condición grave, aguda que sugiera miopatía o predisposición al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej. sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves; o convulsiones no controladas).

15) En los ensayos clínicos no hubo evidencia de aumento de los efectos musculoesqueléticos en el pequeño número de pacientes que recibieron rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico que incluyen gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozil aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra simultáneamente con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de este fármaco y gemfibrozil. El beneficio de futuras alteraciones en los niveles de los lípidos gracias al uso combinado de este fármaco y fibratos o niacina deberá considerarse cuidadosamente frente a los posibles riesgos de dichas combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

16) Se observó proteinuria, principalmente de origen tubular, detectada mediante pruebas con tiras reactivas en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los cuales fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva. Se deberá considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento de rutina de los pacientes tratados con una dosis de 40 mg.

17) Los estudios farmacocinéticos de rosuvastatina demuestran un aumento de aproximadamente el doble en la mediana de AUC y Cmáx en sujetos asiáticos en comparación con sujetos caucásicos. Esto deberá considerarse al elegir las dosis de los fármacos para pacientes de ascendencia asiática.

18) Este fármaco contiene colorante Amarillo No. 5 (Amarillo ocaso FCF, C.I. 15985; E110). Usar con cuidado en pacientes con hipersensibilidad a esta sustancia o con antecedentes de reacción alérgica. (Sólo para la dosis 80/5/5).

PRECAUCIONES GENERALES

1) Conducción de vehículos y uso de maquinaria:
No se han realizado estudios para determinar el efecto sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. Los pacientes deberán tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o cansancio. Al igual que otros antihipertensivos, se recomienda cuidado especialmente al conducir o usar maquinaria.

2) Amlodipino:
(1) Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca: En un estudio de seguimiento a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos ni hallazgos objetivos indicadores de enfermedad isquémica subyacente, el amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, el amlodipino estuvo asociado con un aumento de los informes de edema pulmonar.
(2) Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución de la depuración de amlodipino resultante en una mayor vida media. No se han establecido recomendaciones de dosis en estos pacientes; por consiguiente, se debe elegir la dosis con cuidado.
(3) Después de la discontinuación de este medicamento, se observa un efecto hipotensor prolongado debido a la larga vida media en plasma. Por lo tanto, el reemplazo del tratamiento requiere un cuidadoso seguimiento y ajuste de la dosis/del intervalo del tratamiento de reemplazo.
(4) Debido al lento comienzo de acción, no deberían esperarse efectos en pacientes con angina inestable, que requieren tratamiento de emergencia.

3) Valsartán:
(1) Puede producirse hipotensión excesiva transitoria (con síncope, pérdida de conocimiento, etc.) en el paciente el primer día de uso de este medicamento. En este caso, interrumpir el uso del medicamento y tratar al paciente apropiadamente.
Para los pacientes que inician el tratamiento con una dosis baja, controlar cuidadosamente y aumentar la dosis en forma gradual, especialmente en los siguientes casos.
« Paciente en hemodiálisis
‹ Paciente que usa diuréticos (en pacientes con depleción grave de sodio y/o volumen, rara vez puede ocurrir hipotensión sintomática.)
› Paciente con dieta hiposódica

(2) En pacientes con depleción grave de sodio y/o volumen debido a diuréticos en dosis altas, rara vez puede ocurrir hipotensión sintomática.
Se recomienda ajustar la depleción de sodio y/o volumen reduciendo las dosis de diuréticos o con otros métodos antes de usar valsartán. Si se produce hipotensión, colocar al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrar solución salina intravenosa mediante instilación. Continuar con el tratamiento una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

(3) Pacientes con estenosis de la arteria renal: La administración a corto plazo de valsartán a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis de la arteria renal unilateral no produjo cambios significativos en la hemodinamia renal, la creatinina sérica, ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés). Sin embargo, otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, por lo tanto, se recomienda controlar la función renal cuando los pacientes reciben tratamiento con valsartán.
En pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de un riñón solitario, se observó insuficiencia renal aguda inducida por disminución del flujo renal y de la presión de filtración glomerular.

(4) La dosis de valsartán no deberá exceder los 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Casi todo el valsartán absorbido se elimina en la bilis, esencialmente sin cambios, y se observó una baja tasa de eliminación en pacientes con obstrucción biliar. Por lo tanto, se deberá evitar el uso de este fármaco en dichos pacientes. Se observó duplicación de la exposición (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en comparación con sujeto sanos.

(5) En pacientes post-infarto de miocardio y/o insuficiencia cardíaca que usan valsartán, la presión arterial disminuye en la mayoría de los casos, pero no es necesaria la interrupción del tratamiento si la hipotensión persiste. Es necesario tener cuidado al iniciar el uso de valsartán en pacientes post-infarto de miocardio y/o insuficiencia cardíaca.

Como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se espera un cambio en la función renal. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y con antagonistas de la angiotensina II ha estado asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se observaron síntomas similares en pacientes que usan valsartán, por lo tanto, no puede excluirse que el uso de valsartán pueda estar asociado con deterioro de la función renal.
Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, y valsartán debido a que esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de morbimortalidad por insuficiencia cardíaca.
En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, se observó aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, y potasio. En general, este síntoma es menor y transitorio. Es posible que este síntoma se observe más en pacientes con deterioro de la función renal. Se deberá considerar la interrupción o reducción de la dosis de valsartán y/o de los diuréticos.

(6) Dado que el nivel de potasio sérico puede aumentar en pacientes con hiperpotasemia se deberá evitar el uso de este medicamento a menos que el tratamiento se considere esencial. Es posible que se observe hipopotasemia en pacientes con insuficiencia renal, diabetes, y otros pacientes en los que los niveles de potasio sérico aumentan con facilidad. Se deberá controlar cuidadosamente el nivel de potasio sérico.

(7) Actualmente no hay experiencia sobre el uso seguro de valsartán en pacientes con trasplante renal reciente.

(8) Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Estos pacientes presentaron dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la suspensión de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe suspender el valsartán y se debe iniciar una monitorización adecuada hasta que se logre la resolución completa de los síntomas.

4) Rosuvastatina:
(1) Enfermedad pulmonar intersticial: Se han informado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo. Las características de presentación pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se deberá interrumpir el tratamiento con estatinas.

(2) Hubo informes post-comercialización excepcionales de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que tomaban estatinas, incluida la rosuvastatina. Si durante el tratamiento con rosuvastatina se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, interrumpir de inmediato el tratamiento. Si no se establece otra etiología, no reanudar este fármaco.

(3) Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina.

(4) Diabetes mellitus: Algunas evidencias indican que las estatinas como clase aumentan la glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde es apropiado un cuidado formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se compensa con la reducción del riesgo vascular con estatinas y, por lo tanto, no deberá ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberán ser controlados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías de tratamiento.
En el estudio JUPITER, la frecuencia general informada de diabetes mellitus fue del 2,8% en el grupo con rosuvastatina y del 2,3% en el grupo con placebo, principalmente en pacientes con glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L.

(5) Polimorfismos genéticos: Se informa que los polimorfismos individuales de SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC y ABCG2(BCRP) c.421AA están asociados con una mayor exposición a rosuvastatina (AUC) en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Esta genotipificación específica no está establecida en la práctica clínica, pero para los pacientes que se sabe que tienen estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina.

(6) Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM): Se informaron casos de MNIM, una enfermedad muscular autoinmune asociada con el uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad de los músculos proximales y creatinquinasa sérica elevada, las cuales persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que demuestra miopatía necrotizante; y mejoría con inmunosupresores.

(7) Reacciones adversas cutáneas graves: Se informaron reacciones adversas cutáneas graves fatales como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Se deberá informar a los pacientes de los síntomas y signos de reacciones cutáneas adversas graves y controlarlos cuidadosamente. Si los pacientes presentan síntomas y signos de estas reacciones cutáneas, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato y considerar la administración de otros medicamentos. Si los pacientes experimentaron previamente reacciones graves como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) durante el tratamiento con rosuvastatina, no se deberá reanudar el tratamiento.

(8) Miastenia gravis o miastenia ocular: En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen o agravan miastenia gravis u ocular pre-existente. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con estas afecciones. Se debe suspender su administración si se produce o empeora la miastenia gravis u ocular.

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento. Evitar su uso durante el embarazo o la lactancia.

Embarazo:

- Combinación amlodipino/valsartán:
No puede excluirse el riesgo de los antagonistas de la angiotensina II (AAII) para el feto. Se informaron casos de morbimortalidad fetal en mujeres embarazadas que usaron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona) cuando cursaban el segundo y tercer trimestre de embarazo. Existe riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. Se informaron casos de aborto espontáneo, oligohidramnios, y neonatos con deterioro de la función renal en mujeres embarazadas que usaron accidentalmente valsartán. Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las mujeres que planean quedar embarazadas deberán evitar el uso de la combinación amlodipino/valsartán. Los médicos deberán informar a las pacientes en edad fértil acerca del riesgo potencial de la exposición a medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el embarazo. Cuando se detecta un embarazo, interrumpir la administración de la combinación amlodipino/valsartán lo antes posible.

- Rosuvastatina:
No se ha establecido la seguridad de la rosuvastatina en mujeres embarazadas; por lo tanto, el uso de rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método anticonceptivo efectivo. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, el beneficio del tratamiento durante el embarazo compensa el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales proporcionan escasa evidencia sobre toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este medicamento, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.

Lactancia:
En estudios en animales, el valsartán y la rosuvastatina se excretan en la leche de ratas. El amlodipino se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco durante la lactancia. Si el tratamiento es esencial, suspender la lactancia.

Interacciones:

Información sobre interacciones del producto farmacéutico ECAN-R en el **PDF adjunto**

Sobredosificación:

No existe experiencia de sobredosis con este medicamento. A continuación, se describe la experiencia con la monoterapia.

1) Amlodipino
Los datos disponibles indican que una sobredosis grave podría dar lugar a vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada inclusive con shock con resultado fatal. En voluntaries sanos, se ha demostrado que el uso de carbón activado hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg reduce la tasa de absorción de amlodipino. En algunos casos, el lavado gástrico puede ser beneficioso. Una hipotensión clínicamente significative por sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular activo que incluye control frecuente de la función cardiorrespiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y al gasto urinario. Un vasoconstrictor puede ser de ayuda para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenosos puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Debido a la alta unión a proteínas del amlodipino, es probable que la diálisis no sea beneficiosa. Rara vez, se ha reportado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino, que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para

mantener la perfusión y el gasto cardíaco podrían ser factores desencadenantes.

2) Valsartán
No hay experiencia de sobredosis con valsartán en pacientes, pero las manifestaciones más probables de sobredosis serían hipotensión marcada, colapso circulatorio, shock, taquicardia, podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si el paciente se presenta inmediatamente después de la administración de valsartán, inducir el vómito o administrar carbón activado y de todos modos administrar solución salina normal por vía intravenosa. Si se produce hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y corregir el volumen. La hemodiálisis no es una medida de apoyo efectiva.

3) Rosuvastatina
No existe tratamiento específico en caso de sobredosis. En el caso de sobredosis, se deberá tratar al paciente sintomáticamente y con medidas de apoyo según se requiera. Se deberán controlar la función hepática y los niveles de CK. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.
No dejar al alcance de los niños

ELIXINE

Antiasmático



Descripcion:

ELIXINE contiene teofilina, un antiasmático

Composición:

Cada cápsula de ELIXINE LENTOCAPS con gránulos de liberación prolongada contiene:
Teofilina anhidra: 125 ó 250 mg
Excipientes c.s.

Cada 15 mL de ELIXINE solución oral contiene:
Teofilina anhidra: 80 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Lentocaps: Envase con 20 cápsulas
Solución Oral: Envase de 250 ml

Propiedades Farmacológicas:

Teofilina es una metil-xantina que relaja directamente el músculo liso de las vías respiratorias, produciendo el alivio del broncoespasmo, aumentando la tasa de flujo aéreo y capacidad vital. Teofilina dilata las arteriolas pulmonares, reduce la hipertensión pulmonar alveolar, la tensión de dióxido de carbono y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar. A diferencia de los medicamentos simpaticomiméticos, la tolerancia a los efectos broncodilatadores de teofilina rara vez ocurre. El efecto broncodilatador de la droga es mínimo si el broncoespasmo no es la principal causa del estrés respiratorio.

Además teofilina parece proporcionar protección anti-inflamatoria, lo que es beneficioso en pacientes asmáticos en etapas avanzadas. Junto a esto teofilina actúa sobre la función inmunitaria reduciendo la circulación interleuquina-4 y interleuquina-5 en pacientes asintomáticos o con asma atópica leve. Teofilina es capaz de disminuir los niveles de proteína catiónica de eosinófilos (PCE), una proteína granular que aumenta la hipersensibilidad de las vías respiratorias. Teofilina atenúa la respuesta a alergenos inhalados en las vías respiratorias, disminuyendo el número y la actividad de los eosinófilos en la mucosa de las vías respiratorias.

MECANISMO DE ACCIÓN

Teofilina inhibe competitivamente la fosfodiesterasa, en particular de las isoenzimas PD III y, en menor medida, PDV, esta enzima degrada monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Teofilina al inhibir la fosfodiesterasa aumenta las concentraciones intracelulares de cAMP, lo que es claramente beneficiosos en el broncoespasmo, ya que que el cAMP actúa como mediador en la relajación del músculo liso, así como en la inhibición de la liberación de histamina desde los mastocitos.

Otros mecanismos por los cuales teofilina tendría efecto broncodilatador postulan que la metil-xantina también actúa como un antagonista de prostaglandina, un inhibidor del transporte de calcio, un estimulador de liberación endógena de catecolaminas, un agonista beta, un inhibidor del metabolismo de la guanosina monofosfato cíclico y un antagonista de adenosina para producir la broncodilatación.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Teofilina muestra una relación lineal entre la mejora en la función pulmonar y el logaritmo de la concentración sérica de teofilina cuando las concentraciones plasmáticas están entre los 8-20 mcg / ml.

Las concentraciones séricas de teofilina capaces de producir la respuesta broncodilatadora están entre los 5-15 mcg / ml. Algunos pacientes con enfermedad pulmonar leve experimentan alivio del broncoespasmo con concentraciones de teofilina de 5 mcg / ml. En recién nacidos prematuros, concentraciones de teofilina entre 7-14 mcg / ml, son suficientes para revertir la apnea. Las reacciones adversas a la teofilina menudo ocurren cuando las concentraciones exceden los 20 mcg / ml.

Absorción:
Es rápidamente absorbido después de la administración de la solución oral, logrando una buena biodisponibilidad. Teofilina en formulaciones de liberación prolongada, se absorbe lentamente produciendo un mínimo de fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, permitiendo regímenes de dosificación cada 12 horas.

Administrar teofilina con dietas bajas en hidratos de carbono y alto contenido de proteínas puede aumentar el clearance de teofilina en un 32%, con una disminución del tiempo de vida media en un 26% y ningún efecto sobre el volumen de distribución.

La administración de teofilina en formas de liberación prolongada junto con alimentos logra aumentar la concentración plasmática máxima y prolongar la absorción. Dietas con alto contenido en grasa aumenta la absorción de teofilina cuando se administra en formas de liberación prolongada.

Distribución:
Posee un 40% de unión a proteínas plasmáticas en neonatos y niños, lo que implica que poseen aproximadamente el doble de teofilina libre en comparación con los adultos, la teofilina libre disminuye con la edad hasta los 10 años, en donde no se aprecian diferencias en los porcentajes de teofilina libre en comparación a los que poseen los pacientes adultos. Cuando existe un aumento de la albúmina sérica, esta se correlaciona con una disminución de la teofilina libre y viceversa.

La unión a proteínas plasmáticas disminuye en los pacientes geriátricos. Los pacientes con EPOC poseen variabilidades significativas con respecto a la unión a proteínas plasmáticas.

Teofilina se distribuye rápidamente en todo el líquido extracelular y es capaz de atravesar la placenta. Posee un volumen de distribución de 450 mL/Kg, el cual se incrementa en neonatos, pacientes con cirrosis hepática, pacientes con acidemia, pacientes geriátricos y mujeres en su tercer trimestre del embarazo.

El volumen de distribución en recién nacidos prematuros es de 0,63 L / Kg.

Metabolismo:
Es extensamente metabolizado en el hígado por el citocromo P450 1A2, además de presentar metabolismo de primer paso saturable.

Posee un tiempo de vida media de 6 a 12 horas, la cual varía dependiendo de una serie de condiciones:

- En los recién nacidos prematuros (edad postnatal de 3 a 15 días) el tiempo de vida media es de 30 horas (17 a 43 horas). En recién nacidos prematuros (edad postnatal de 25 a 57 días) el tiempo de vida media fue de 20 horas (9,4 a 30,6 horas).
- En los recién nacidos (edad posnatal 1 a 2 días) el tiempo de vida media es de 25,7 horas (25 a 26,5 horas). En los recién nacidos (edad postnatal de 3 a 30 semanas) el tiempo de vida media fue de 11 horas (6 a 29 horas).
- En los niños de 1 a 4 años el tiempo de vida media es de 3,4 horas (1,2 a 5,6 horas). En los niños de 6 a 17 años el tiempo de vida media fue de 3,7 horas (1,5 a 5,9 horas).

- En los adultos (edad 16 a 60 años, no fumadores asmáticos) el tiempo de vida media fue de 8,7 horas (6,1 a 12,8 horas).
- En los pacientes geriátricos (más de 60 años de edad) el tiempo de vida media fue de 9,8 horas (1,6 a 18 horas).
- En pacientes con edema agudo de pulmón el tiempo de vida media es de 19 horas, (3,1 a 8,2 horas).
- En los pacientes con EPOC, mayores de 60 años no fumadores, el tiempo de vida media es de 11 horas (9,4 a 12,6 horas). En pacientes con cirrosis el tiempo de vida media fue de 32 horas (10 a 56 horas).
- En pacientes con hepatitis aguda el tiempo de vida media fue de 19,2 horas (16,6 a 21,8 horas).
- En pacientes con fibrosis quística (edad 14 a 28 años) el tiempo de vida media fue de 6 horas (1,8 a 10,2 horas).
- En los niños de 9 a 15 años con enfermedad respiratoria viral aguda con fiebre, el tiempo de vida media fue de 7 horas (1 a 13 horas).
- En pacientes con colestasis el tiempo de vida media fue de 14,4 horas (5,7 a 31,8 horas).
- En el embarazo, durante el primer trimestre el tiempo de vida media fue de 8,5 horas (3,1 a 13,9 horas), durante el segundo trimestre fue de 8,8 horas (3,8 a 13,8 horas) y durante el tercer trimestre fue de 13 horas (8,4 a 17,6 horas).
- En pacientes con sepsis, el tiempo de vida media fue de 18,8 horas (6,3 a 21,4 horas)
- En pacientes con enfermedad a la tiroides, los hipotiroideos tienen un tiempo de vida media de 11,6 horas (8,2 a 25 horas), en pacientes con hipertiroidismo el tiempo de vida media es 4,5 horas (3,7 a 5,6 horas)
- En pacientes fumadores el tiempo de vida media fue de 3 a 5 horas,
- El tiempo de vida media aumenta en un 50 % en los niños con gripe A o infecciones del tracto respiratorio superior.

Excreción:
La excreción por vía renal representa un 10% a 13% de la excreción total en pacientes adultos, mientras que en neonatos hasta los tres meses de edad, la excreción por vía renal de teofilina representa el 50% de la excreción total.

Teofilina posee un clearance total de 0.0056 a 0.0084 L/hr/Kg, clearance que puede incrementarse en un 50% en pacientes que son fumadores jóvenes y hasta en un 80% en pacientes fumadores geriátricos, pacientes que sean fumadores pasivos también pueden ver incrementado el clearance de teofilina hasta en un 50%. Pacientes geriátricos no fumadores con función cardiaca normal presentan una reducción en el clearance de teofilina

Datos preclínicos de seguridad.
Los datos de los estudios no clínicos de toxicidad realizados en perros y ratas no han revelado evidencias de efectos tóxicos relacionados con teofilina. En embriones de pollo se han descrito malformaciones cardiovasculares características de las inducidas por las catecolaminas, así como efectos teratogénicos en ratones (fisura palatina y mal formaciones en los dedos de los pies) tras la administración parenteral de teofilina. Sin embargo tras la administración en humanos no se han constatado aparentes efectos de teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad o trastornos de fertilidad.

Indicaciones:

Indicado como broncodilatador en el tratamiento sintomático del asma y del broncoespasmo reversible asociado a bronquitis crónica o enfisema. Indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

La concentración en estado estacionario (pico de teofilina en suero), es una función de la dosis, el intervalo de dosificación. Por otro lado, existen marcadas diferencias en la tasa de absorción de teofilina y aclaramiento de ésta en cada paciente, entonces la dosis requerida para conseguir una concentración terapéutica de teofilina en

el suero (10-20 mcg / ml), varía individualmente. Por lo que para una población dada, no hay una dosis única de teofilina para alcanzar las concentraciones séricas segura y efectiva.

Dosis usual adultos:
La dosis debe calcularse en base al peso ideal.

Dosificación ELIXINE LENTOCAPS

Titulación de la dosis	**Dosis de ELIXINE solución oral para adultos* que pesen más de 45 Kg**
Comienzo	300 mg por día, dividido cada 8 o12 horas.
Tres días después, si es tolerado se puede incrementar la dosis.	400 mg por día, dividido cada 8 o 12 horas.
Tres días después, si es tolerado y si es necesario, se puede incrementar la dosis.	600 mg por día, dividido cada 8 o 12 horas.
* Pacientes entre 16 y 60 años	

Consideraciones especiales:

- Pacientes con Insuficiencia hepática deben tener monitoreo frecuente de los niveles séricos de teofilina y en base a ellos se debe considerar la reducción de la dosis.
- En pacientes geriátricos la dosis de mantenimiento no debe sobrepasar los 400 mg día.

Dosis pediátrica usual:
La dosis debe calcularse en base al peso ideal.

DOSIFICACIÓN ELIXINE SOLUCIÓN ORAL

Titulación de la dosis	**Niños que pesen menos de 45 Kg**	**Niños que pesen más de 45 Kg**
Comienzo	12 a 14 mg/Kg/día dividido cada 4 o 6 horas, hasta un máximo de 400 mg por día.	300 mg por día, dividido cada 6 u 8 horas.
Tres días después, si es tolerado se puede incrementar la dosis.	16 mg/Kg/día dividido cada 4 o 6 horas, hasta un máximo de 400 mg por día.	400 mg por día, dividido cada 6 u 8 horas.
Tres días después, si es tolerado y si es necesario, se puede incrementar la dosis.	20 mg/Kg/día dividido cada 4 o 6 horas, hasta un máximo de 400 mg por día.	600 mg por día, dividido cada 6 u 8 horas.

Dosificación válida para niños de 1 a 15 años

Contraindicaciones:

Contraindicado en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas con la teofilina son generalmente leves, cuando las concentraciones máximas de teofilina en suero se < 20 mcg/ml y se componen principalmente de transitorios parecidos a la cafeína efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor de cabeza e insomnio. Cuando las concentraciones máximas de teofilina en suero superior a 20 mcg/ml, sin embargo, la teofilina produce una amplia gama de reacciones adversas como vómitos persistentes, arritmias cardíacas y convulsiones intratables que pueden ser mortales.

Se han reportado como reacciones adversas tras la administración de teofilina la aparición de fibrilación atrial, arritmias, incremento de la excreción urinaria de cortisol, ataques intermitentes de porfiria, disminución de los

niveles de triiodotironina, hipoproteinemia, incremento de los niveles de glucosa en la sangre, niveles anormales de lípidos en sangre, diarrea, reflujo gastro-esofágico, ulcera gastrointestinal, nauseas, vómitos, mareos, cefalea, insomnio, convulsiones, tartamudez, tremor, intranquilidad, irritabilidad y fiebre.

En neonatos y recién nacidos la administración de teofilina se ha asociado a un incremento en la incidencia de enterocolitis necrotizante.

Se ha reportado un caso de síndrome de Stevens-Johnson en un paciente de nueve años de edad.

Precauciones y Advertencias:

Debe administrarse con precaución a neonatos, niños menores de un año y a pacientes geriátricos, ya que en ellos la capacidad para eliminar el medicamento esta disminuida.

Administre con precaución a pacientes con ulcera peptica activa, la administración de teofilina a este tipo de pacientes puede incrementa el riesgo de una exacerbación de la ulcera del paciente. Pacientes arrítmicos, no incluidos los bradiarrítmicos, pueden presentar una exacerbación de la arritmia tras la administración de teofilina.

La administración concomitante de fármacos que inhiben el metabolismo de teofilina, pueden aumentar el riesgo de padecer graves y potencialmente fatales efectos adversos.

Pacientes con insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo, edema pulmonar agudo, sepsis, shock, deterioro de la función hepática, cirrosis, hepatitis aguda, así como los pacientes que dejaron de fumar y aquellos menores de 3 meses de edad con función renal disminuida, tienen la capacidad para eliminar el medicamento disminuida, lo que puede incrementar el riesgo de una posible toxicidad, después de la administración de teofilina.

La fiebre sobre los 39°C por 24 horas o temperaturas menores, pero por periodos prolongados también disminuyen la capacidad de eliminar la droga, incrementando el riesgo de toxicidad por teofilina.

Los incrementos de dosis deben de realizarse en base al peak plasmático de la concentración al estado de equilibrio. En pacientes con desordenes convulsivos, el riesgo de exacerbación de los procesos convulsivos se incrementa tras la administración de teofilina.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres. Sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

El uso de teofilina se considera relativamente seguro durante el embarazo. Existen informes de casos de anomalías cardíacas y efectos adversos en el niño, tales como vómitos y nerviosismo, asociados con el uso materno de teofilina. Sin embargo, el consenso general es que el tratamiento del asma en pacientes embarazadas debe ser el mismo que el de las pacientes no embarazadas, y que una oxigenación deficiente, causada por asma no controlada, representa un peligro mayor para el feto que los daños potenciales asociados con los fármacos utilizados para tratar la enfermedad.

Lactancia: La teofilina se distribuye en la leche y puede inducir ocasionalmente irritabilidad u otros signos de toxicidad en los lactantes. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración que se espera se excrete, no representa una exposición clínicamente significativa para el lactante.

Antes de administrarse, se deben sopesar los riesgos para los lactantes en contraste con los posibles beneficios para las madres que dan de mamar y que requieren tratamiento con teofilina.

Interacciones:

La administración concomitante de teofilina con ciertos medicamentos puede producir una disminución en la tasa de metabolización de teofilina, aumentando las concentraciones séricas de ésta, incrementando el riesgo de toxicidad por teofilina. Dentro de estos medicamentos están: albendazol, alopurinol, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, diltiazem, disulfiramo, eritromicina, etinil estradiol, etonogestrel, imipenem, vacuna contra la influenza, interferon alfa, isoniazid, levofloxacino, mestranol, metotrexato, norelgestromin, noretindrona, norfloxacino, norgestrel, paroxetina, pentoxifilina, propafenona, ranitidina, rofecoxib, tacrina, ticlopidina, verapamilo.

El uso concomitante de teofilina con algunos medicamentos puede causar leves aumentos en las concentraciones plasmáticas de teofilina, sin embargo estos cambios poseen una significancia clínica menor. Entre estos medicamentos encontramos azitromicina, vacuna de calmette, bupropion, grepafloxacino, ofloxacino, cafeína.

La administración concomitante de ciertos medicamentos con teofilina pueden producir una disminución en las concentraciones plasmáticas de teofilina, dentro de estos medicamentos se encuentran: butalbital, cannabis, carbamazepina, felodipino, fenitoina, isopritenerol, lansoprazol, metimazol, pentobarbital, primidona, propanolol, rifampicina, rifapentina, ritonovir, secobarbital, hierba de San Juan, sulfinpirazona, terbutalina.

Teofilina ha demostrado revertir los efectos sedantes de las benzodiacepinas. Puede ser necesaria una mayor dosis de benzodiacepinas para producir la sedación de un paciente tratado con teofilina. Así mismo, una depresión respiratoria puede ocurrir en pacientes tratados con teofilina y benzodiacepinas; si se descontinúa el tratamiento con teofilina sin una reducción de la dosis de la benzodiacepina.

Sobredosificación:

La toxicidad de teofilina es más probable que ocurra cuando las concentraciones séricas exceden de 20 mcg / mL y se hace cada vez más severas entre más altas sean las concentraciones séricas. Anorexia, náuseas, diarrea, insomnio, irritabilidad, inquietud, dolor de cabeza y vómitos ocasionales son los signos más comunes después de la sobredosis. Otros síntomas de toxicidad pueden incluir agitación, comportamiento maníaco, vómitos frecuentes, sed, fiebre, tinitus, palpitaciones y arritmias. La sobredosis podría ocasionar delirio, deshidratación grave, albuminuria, hipertermia y diaforesis profusa. Las convulsiones pueden ocurrir incluso sin otros síntomas de toxicidad previos y puede llegar a producirse la muerte.

Tratamiento general de la sobredosis:
El tratamiento de la sobredosis incluye suspender la administración de teofilina. Si no se han producido convulsiones tras la sobredosificación, el estómago debe vaciarse de inmediato haciendo inducción a emesis o lavado gástrico, seguido por la administración de carbón activado y un catártico (en particular, cuando se ha administrado con preparados de liberación prolongada). Junto a todo esto el tratamiento incluye tomar todas las medidas de soporte necesarias.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ENALTEN

Antihipertensivo



Descripcion:

ENALTEN es inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), ejerce su acción antihipertensiva por bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Enalapril: 5, 10 ó 20 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Enalten 5 mg: Envase de 30 comprimidos
Enalten 10 mg: Envase de 30 comprimidos
Enalten 20 mg: Envase de 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, inhibiendo la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma provocando un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona.

Enalapril es un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril disminuye la presión arterial, principalmente es la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril también ha demostrado poseer acción antihipertensiva aún en pacientes con renina baja.

La administración de enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en posición decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con enalapril no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición efectiva de la ECA suele ocurrir 2 a 4 horas después de la administración de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva comienza al cabo de una hora, y la disminución máxima de la presión arterial ocurre 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis. Sin embargo, a las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido durante por lo menos 24 horas.

Además de la reducción de la presión arterial, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), incluido enalapril, causan una regresión significativa de la hipertrofia ventricular izquierda, logrando una mejora importante en la relación presión-volumen ventricular.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, los beneficios del tratamiento con enalapril en el manejo de los síntomas y el aumento de la sobrevida, están relacionadas con el tratamiento a largo plazo, a través de un aumento en el índice cardíaco y en el volumen de eyección, junto con el correspondiente descenso de presión en el capilar pulmonar, disminución en la presión auricular derecha, en la presión arterial y en la resistencia vascular periférica; estos cambios indican una disminución en la precarga y postcarga, lo que se traduce en un mejor suministro y consumo de oxígeno por parte del miocardio.

El flujo sanguíneo renal se mantiene en equilibrio gracias a la acción de la angiotensina II la cual induce la vasoconstricción de la arteria aferente, mientras que la vasodilatación esta mediada por la acción de las prostaglandinas. Al iniciar una terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, se produce un aumento de la perfusión renal y la disminución de la resistencia vascular renal. Por lo tanto la tasa de filtración glomerular aumenta, este es el porqué del efecto reno-protector que posee enelapril. Sin embargo, esto no se cumple en estados de hipoperfusión

Las experiencias en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, mostraron disminuciones en la albuminuria, en la excreción urinaria de IgG y en la proteinuria total después de la administración de enalapril.

MECANISMO DE ACCIÓN

Enalapril es un pro-fármaco, en si posee poca actividad in vivo hasta que por hidrolización se transforma en enalaprilato, responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos descritos. El mecanismo de acción de enalapril y enalaprilato en la reducción de la presión arterial en individuos normotensos e hipertensos, principalmente es la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona. En su forma activa enalapril posee una alta afinidad como inhibidor competitivo de la enzima convertidora de la angiotensina en los tejidos humanos. El complejo enzima-inhibidor tiene un bajo índice de disociación, lo cual resulta en una alta potencia y larga duración de la acción. En conjunto, los efectos farmacológicos de la inhibición de la enzima convertidota de angiotensina dan como resultado una disminución de la resistencia vascular sistémica, reducción de la presión arterial (sin cambios en la frecuencia cardiaca), reducción de la precarga y postcarga.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
Enalapril es bien absorbido después de la administración oral con una biodisponibilidad del 60%. La administración conjunta con alimentos no altera la absorción de enalapril. El peak de la concentración plasmática se alcanza a la hora después de la administración oral con un efecto farmacológico que puede durar entre 12 a 24 horas.

Distribución
Enalapril posee una moderada unión a proteínas plasmáticas de entre un 50% a un 60%. Enalaprilato muestra una unión bifásica en el plasma humano, existiendo una gran afinidad por las proteínas, a concentraciones menores a 8 ng/mL, y una menor afinidad a concentraciones mayores a 8 ng/mL. Enalapril es indetectable en el líquido cerebro-espinal.

Metabolismo
Enalapril es metabolisado extensamente en el hígado (70% de la dosis), siendo biotransformado a enalaprilato, esto ocurre dentro de las primeras 4 horas después de la administración oral. El metabolismo de primer paso de enalapril es del orden del 18%, bio-transformándose todo este porcentaje a enalaprilato.

Excreción
Enalapril presenta un clearance renal de 158 mL/min, mostrando un 61% de excreción renal. Un 18% de enalaprilato inalterado es recuperado en la orina. La excreción fecal representa el 33% de la eliminación total, siendo un 6% como enalapril y un 27 como enalaprilato.
Enalapril presenta un vida media de eliminación de 1,3 horas, y enalaprilato de 11 horas.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el AUC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC aumentó aproximadamente 8 veces. Enalaprilato puede eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis.

Niños y adolescentes
En 40 pacientes pediátricos hipertensos con edades comprendidas entre los 2 meses y 16 años, la administración oral de 0,07 a 0,14 mg/kg de enalapril, no mostro diferencias importantes en la farmacocinética de enalaprilato en los niños, comparado con los datos históricos en adultos.

Indicaciones:

ENALTEN esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial y para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, en conjunto con otros tratamientos.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

- Hipertensión arterial: Se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis posible, como en toda terapia antihipertensiva.
- Dosis inicial: 5 mg al día, en una sola toma. Esta dosis se puede incrementar gradualmente hasta obtener el efecto deseado. Llegando a una dosis de mantenimiento de entre 10 a 40 mg/día, en una o dos tomas. La dosis máxima recomendada de ENALTEN es 40 mg/día.
- Insuficiencia cardiaca: dosis inicial: 2,5 mg/día, en una o dos tomas. Esta dosis podrá ser incrementada hasta obtener el efecto terapéutico deseado, efecto que se alcanza generalmente con una dosis de mantenimiento de entre 2.5 a 20 mg/día. La dosis máxima de ENALTEN para esta patología es de 20 mg día.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes:
Que hayan tenido angioedema relacionado con la terapia de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o que padezcan angioedema idiopático o hereditario.
Con hipersensibilidad a enalapril, a enalaprilato, a otros inhibidores de la ECA o a cualquiera de los componentes de la fórmula
Embarazo.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril incluyen:
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:
Infrecuentes: anemia.
Raras: neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Infrecuentes: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:
Frecuentes: cefalea, depresión.
Infrecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo
Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares:
Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos y vasculares:
Muy frecuentes: mareos.
Frecuentes: hipotensión, síncope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo, dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia.
Infrecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones.
Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy frecuentes: tos.
Frecuentes: disnea.
Infrecuentes: rinorrea, picor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma.
Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: nauseas.
Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto.
Infrecuentes: pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica.
Raras: estomatitis/aftas, glositis.

Trastornos hepatobiliares:
Raras: insuficiencia hepática, hepatitis – hepatocelular o colestática, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad/edema angioneurótico, edema de laringe.
Infrecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.
Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma. Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos renales y urinarios:
Infrecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.
Raras: oliguria.
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:
Infrecuentes: impotencia.
Raras: ginecomastia.

Trastornos del cuerpo en general:
Muy frecuentes: astenia.
Frecuentes: fatiga.
Infrecuentes: calambres musculares, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:
Frecuentes: hiperpotasemia, aumento en la creatinina sérica.
Infrecuentes: aumento en la urea sanguínea, hiponatremia.
Raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

Precauciones y Advertencias:

Se debe utilizar con precaución enalapril en pacientes que se someten a hemodiálisis con membranas de alto flujo ya que se ha informado que durante la hemodiálisis, los pacientes pueden experimentar anafilaxis.

En casos raros, algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sufrieron reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Estas reacciones se pueden evitar suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Se han reportado casos de edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECAs, incluyendo enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente la administración de enalapril y monitorizar estrechamente al paciente. Se debe tener especial atención en aquellos pacientes con historial familiar de angioedema intestinal, ya que con el uso de enalapril incrementa el riesgo de padecerlo.

Raramente se observa hipotensión ortostática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión es más probable si el paciente hipertenso que recibe enalapril tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con altas dosis de diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. Estos casos de hipotensión pueden ir acompañados de oliguria y azotemia que puede llegar a agravarse hasta insuficiencia renal. Pacientes en diálisis, con insuficiencia cardiaca congestiva o con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de experimentar hipotensión acompañada de oliguria y azotemia, lo cual en raras ocasiones puede llegar a agravar el cuadro e incluso llegar a ser fatal. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de enalapril y/o de diurético.

Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con estenosis aortica, accidente cerebro-vascular o miocardiopatías, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular. El uso de enalapril debe evitarse en casos de choque cardiógeno y/o obstrucción hemodinámicamente significativa.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para dosis posteriores, generalmente puede administrarse sin problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de enalapril en función del clearance de creatinina del paciente y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. Se recomienda realizar controles regulares de potasio sanguíneo y de creatinina al paciente.

En pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal asociada con la administración de enalapril. La insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y en la creatinina cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con altas dosis de algún diurético. Puede ser necesario disminuir la dosificación de enalapril y/o suspender la administración del diurético. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal.

Rara vez el uso de enalapril puede llegar a producir falla hepática o elevación de las enzimas hepáticas, en tal caso se debe descontinuar la terapia.

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, pacientes en tratamiento con alopurinol o con procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal se encuentra alterada. Si se emplea enalapril en este tipo de pacientes, se debe considerar el control periódico de los niveles de leucocitos e informar sobre cualquier signo de infección.

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Pacientes con insuficiencia renal, con diabetes, o que consuman suplementos de potasio, sustitutos de la sal o diuréticos ahorradores de potasio, podrían experimentar hiperkalemia.

El uso de enalapril puede agravar la respuesta alérgica a los venenos de algunos insectos.

Se ha comunicado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento.

Se ha visto que en pacientes que se someten a cirugías durante un tratamiento con enalapril, la anestesia puede producir hipotensión excesiva

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se debe utilizar enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe iniciarse lo antes posible el cambio a un tratamiento alternativo. Enalapril está contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Lactancia: Enalapril y enalaprilato son excretados con la leche humana pero no se han determinado sus efectos en el lactante. Por tanto, no se recomienda el uso de enalapril en la lactancia.

Interacciones:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:
La concomitancia de los inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amiloride), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante, después de una hipocalcemia confirmada, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)
El uso de conjunto de enalapril y altas dosis de distintos diuréticos puede causar hipotensión postural como interacción medicamentosa, especialmente con los diuréticos del asa, sin embargo esta asociación, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos a dosis bajas, puede ser utilizado para mejorar el control de la presión arterial y puede reducir los efectos metabólicos adversos de la terapia diurética por si sola (respecto a la homeostasis del potasio y magnesio).

Otros fármacos antihipertensivos
El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio
Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos/Estupefacientes
El uso concomitante de determinadas especialidades farmacéuticas anestésicas, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El uso concomitante de enalapril con AINEs podría ocasionar un descenso en los efectos anti-hipertensivos y natriuréticos de enalapril, supuestamente por una disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras y prostaglandinas. Los AINEs y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, esta más probable en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

Simpaticomiméticos
Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos
La administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos pueden causar un descenso mayor de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal. La concomitancia de enalapril con metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica acompañado de hiperkalemia.

Alcohol
El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

Otras interacciones
La concomitancia de enalapril con alopurinol puede aumentar el riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por vasoespasmos que pueden culminar con infarto al miocardio.

La concomitancia de enalapril con clomipramina puede incrementar el riesgo de toxicidad por clomipramina, produciendo confusión, insomnio e irritabilidad. El uso de enalapril junto con ciclosporinas puede producir disfunción renal.

La concomitancia de epoetina con enalapril puede requerir dosis mayores de epoetina para poder alcanzar el hematocrito que se desea en el paciente. La concomitancia de enalapril con interferón alfa 2a puede llegar a producir anormalidades hematológicas en los pacientes. La administración conjunta de enalapril con yohimbina disminuye la efectividad de enalapril.

La concomitancia de ácido acetilsalicílico junto a enalapril puede conducir a una disminución de la efectividad terapéutica de enalapril.

Sobredosificación:

La principal manifestación observada tras una sobredosis es hipotensión, que comienza a las seis horas después de la ingestión de los comprimidos. Los síntomas asociados a la sobredosis con inhibidores de la ECA también puede incluir shock, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Tratamiento general de la sobredosis:
El tratamiento recomendado en caso de sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También debe considerarse la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar enalapril del tracto gastrointestinal (por ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación sistémica por hemodiálisis. En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrólitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento

indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ENALTEN-D / ENALTEN-DN

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Enalapril – Hidroclorotiazida. Febrero 2009.
2. Monografia para combinación Enalapril – Hidroclorotiazida, publicado por FDA. Marzo 2011.
3. Ficha técnica para combinación Enalapril – Hidroclorotiazida, publicado por AEMPS. Marzo 2001.

Descripcion:

ENALTEN D y ENALTEN DN son una asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril, y un diurético tiazidico como es hidroclorotiazida.

Composición:

Cada comprimido de ENALTEN D contiene:
Enalapril: 10 mg
Hidroclorotiazida: 25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de ENALTEN DN contiene:
Enalapril: 20 mg
Hidroclorotiazida: 12.5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Enalten D: Envase con 30 comprimidos
Enalten DN: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

ENALTEN® D y ENALTEN® DN son una asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril y un diurético tiazidico como es hidroclorotiazida, esta asociación está indicada para el tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes en donde la monoterapia es incapaz de mantener niveles controlados de presión arterial, considerando la asociación de elección en pacientes con hipertensión grado II (160 o más mmHg /100 o más mmHg) y especialmente en aquellos que además padezcan falla cardiaca o renal.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de angiotensina II, lo que lleva a una disminución en la actividad vasopresora y una menor secreción de aldosterona.

La administración de enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en posición decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca. Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril además a demostrado acción antihipertensiva en pacientes hipertensos con renina baja.

Los diuréticos tiazidicos normalmente no disminuyen la presión en pacientes con la presión arterial normal. Hidroclorotiazida es un diurético antihipertensivo, que afecta la reabsorción tubular de los electrolitos en el túbulo distal. Hidroclorotiazida incrementa la excreción de sodio y cloro en cantidades equivalentes. La natriuresis puede ir acompañada de pérdida de potasio o bicarbonato.

A la sinergia de la acción anti-hipertensiva, se suma la conservación de potasio, lo que se da gracias al efecto antialdosterónico de enalapril que tiende a contrarrestar la acción kaliurética de hidroclorotiazida, pacientes tratados con enalapril e hidroclotiazida no mostraron cambios sustanciales en el potasio sérico. La administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ambas drogas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Enalapril es un pro-fármaco, en si posee poca actividad in vivo hasta que por hidrolización se transforma en enalaprilato, responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos descritos. El mecanismo de acción de enalapril y enalaprilato en la reducción de la presión arterial en individuos normotensos e hipertensos, principalmente es la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona. En su forma activa enalapril posee una alta afinidad como inhibidor competitivo de la enzima convertidora de la angiotensina en los tejidos humanos. El complejo enzima-inhibidor tiene un bajo índice de disociación, lo cual resulta en una alta potencia y larga duración de la acción. En conjunto, los efectos farmacológicos de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina dan como resultado una disminución de la resistencia vascular sistémica, reducción de la presión arterial (sin cambios en la frecuencia cardiaca), reducción de la precarga y postcarga.

La acción de los diuréticos tiazídicos es aumentar la diuresis mediante el bloqueo de la reabsorción de sodio, cloro y agua a nivel del túbulo distal. Aunque el mecanismo de acción exacto de los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión no está totalmente claro, se piensa que la favorable respuesta al tratamiento se basa en la alteración en el equilibrio del sodio, reducción del agua extracelular y del volumen plasmático, lo cual reduciría la precarga, y quizás un cambio en la resistencia vascular periférica.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
• Enalapril: Es bien absorbido después de la administración oral con una biodisponibilidad del 60%. La administración conjunta con alimentos no altera la absorción de enalapril. El peak de la concentración plasmática se alcanza a la hora después de la administración oral con un efecto farmacológico que puede durar entre 12 a 24 horas.

• Hidroclorotiazida: Posee una biodisponibilidad 60% a 80%; el peak de la concentración plasmática se alcanza a las 1,5 a 2,5 horas después de la administración oral.

Distribución
• Enalapril: Posee una unión a proteínas plasmáticas de entre un 50% a un 60%, unión que se comporta de manera bifásica en el plasma humano, existiendo una gran afinidad por las proteínas, a concentraciones menores a 8 ng/mL, y una menor afinidad a concentraciones mayores a 8 ng/mL. Enalapril es indetectable en el líquido cerebro-espinal.

• Hidroclorotiazida: Poseen una unión a proteínas plasmáticas de un 40%. Hidroclorotiazida se distribuye extensamente en el liquido extracelular y los riñones, cruza la placenta y posee un volumen de distribución de 3-4 L/Kg.

Metabolismo:
• Enalapril: Es metabolizado extensamente en el hígado, un 70% de la dosis se metaboliza en el hígado, siendo biotransformado a enalaprilato, esto ocurre dentro de las primeras 4 horas después de la administración oral. El metabolismo de primer paso de enalapril es del orden del 18%, bio-transformándose todo este porcentaje a

enalaprilato.

• Hidroclorotiazida: No muestra metabolización alguna.

Excreción:
• Enalapril: Posee un clearance renal de 158 mL/min, siendo la excreción renal del orden del 61 %, recuperando un 18% de enalaprilato inalterado en la orina, mientras que un 33% es excretado por las heces.

• Hidroclorotiazida: Posee un clearance renal de 335 ml/min, es excretada completamente por la orina de manera inalterada, recuperando entre un 50% y un 70% de la dosis en orina dentro de las primeras 24 horas después de la administración oral.

Indicaciones:

ENALTEN® D / ENALTEN® DN está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, refractaria a la monoterapia.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Hipertensión arterial: Se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis posible, como en toda terapia antihipertensiva.
Dosis inicial: medio comprimido de ENALTEN® D, en una sola toma. Esta dosis se puede incrementar gradualmente hasta obtener el efecto deseado. Llegando a una dosis de mantenimiento de un comprimido de ENALTEN® DN al día.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes que hayan tenido angioedema relacionado con el tratamiento de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o que padezcan angioedema idiopático o hereditario. No administrar este medicamento a pacientes con anuria.

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, a otros inhibidores de la ECA o a medicamentos derivados de las sulfamidas.

Contraindicado en el embarazo.

Reacciones Adversas:

Es generalmente bien tolerado, los efectos indeseables han sido normalmente leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido suspender el tratamiento.

Los efectos adversos más comunes son dolor de cabeza, tos, mareos y fatiga. Otros efectos indeseables (1-2%) fueron: calambres musculares, náuseas, astenia, efectos ortostáticos incluyendo hipotensión, cefalea e impotencia.

Los efectos adversos menos comunes incluyen:

- Cardiovasculares: Sincope, hipotensión no ortostática, palpitaciones, taquicardia, dolor torácico.
- Piel: Síndrome de Stevens-Johnson, rash, prurito, diaforesis.

- Gastrointestinales: Pancreatitis, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia estreñimiento.
- Otros: Disfunción renal, falla renal, disminución de la libido, sequedad de boca, gota, artralgia, tinitus.
- Sistema Nervioso/Psiquiátricos: Insomnio, somnolencia, parestesia, vértigo, nerviosismo.
- Respiratorios: Disnea.

Ha sido reportada la aparición de tos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve con el abandono de la terapia.

Rara vez se ha reportado incremento de las enzimas hepáticas o aumento de la bilirrubina producto de la administración de enalapril. Se han observado pequeñas disminuciones en el hematocrito y la hemoglobina.

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con la combinación enalapril / hidroclorotiazida.

Pueden producirse incrementos menores en la urea en sangre, nitrógeno y creatinina sérica, incrementos que son reversibles después de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida puede producir una disminución en la excreción de calcio, magnesio y ácido úrico.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se han reportado producto de la administración de la combinación enalapril – hidroclorotiazida.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

La hipotensión excesiva ocurre raramente, sin embargo algunos pacientes hipertensos no complicados pueden experimentar hipotensión sintomática, como consecuencia del tratamiento con enalapril en pacientes con signos clínicos de desequilibrio de líquidos o de electrólitos plasmáticos (depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipocalemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea). Pacientes que poseen mayor probabilidad de desarrollar hipotensión sintomática son aquellos que padecen de insuficiencia cardíaca congestiva o historial de ella, asociada o no a insuficiencia renal. En algunos casos la hipotensión se ha asociado a azotemia progresiva y oliguria, las que podrían evolucionar a insuficiencia renal potencialmente grave.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición decúbito supino y, si es necesario, administrarle una infusión intravenosa de suero salino. La aparición de hipotensión temporal, no constituye una contraindicación para la administración de dosis posteriores de enalapril. Tras haber restaurado el volumen sanguíneo y que la presión arterial vuelve a valores normales, se puede continuar con el tratamiento a dosis menores; o bien utilizar sólo uno de los componentes.

Se debe prestar atención al administrar enalapril a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular debido a que una disminución excesiva de la presión arterial aumenta el riesgo un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Pacientes que se someten a diálisis tienen mayor riesgo de experimentar hipotensión excesiva, asociado algunas veces a oliguria y azotemia. Pacientes con hiponatremia también tienen una mayor probabilidad de experimentar hipotensión excesiva.

En pacientes tratados con inhibidores de la enzima de convertidora, incluyendo enalapril, se ha reportado en raros casos de edema angioneurótico de cara, extremidades, párpados, lengua, glotis, y/o laringe, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales circunstancias, debe suspenderse inmediatamente la administración de enalapril y tomar todas las medidas se soporte necesarias. También se ha reportado angioedema intestinal en algunos pacientes, existe un mayor riesgo de padecer este angioedema si el paciente presenta antecedentes de la enfermedad.

El uso de inhibidores de la ECA puede exacerbar la respuesta alérgica a algunos venenos de insectos. En raros casos, pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, han sufrido reacciones anafilácticas cuando el paciente se somete a reacciones de descensibilización a venenos de insectos.

Han ocurrido reacciones anafilácticas en pacientes que se dializaban con membranas de alto flujo y que al mismo tiempo eran tratados con un inhibidor de la ECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, captopril, ha causado agranulocitosis y depresión de la medula, raramente en pacientes con hipertensión no complicada, pero más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina de 30 ml/min o inferiores) particularmente en aquellos que padecen de enfermedad colágeno vascular.

Raramente se han reportado casos de ictericia colestácica y empeoramiento de la función hepática producto del tratamiento con inhibidores de la ECA. En pacientes que después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA experimentan un incremento en las enzimas hepáticas, el tratamiento debe de ser suspendido.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal, en estos pacientes se puede llegar a desarrollar azotemia.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues pequeñas alteraciones en los fluidos y/o electrólitos pueden precipitar un coma hepático.

En pacientes tratados con tiazidas, se han desarrollado reacciones de sensibilidad con o sin historia de alergia o asma bronquial. Se ha informado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de estos diuréticos.

Generalmente debe evitarse la concomitancia de litio con los diuréticos tiazidicos. La concomitancia puede incrementar las concentraciones plasmáticas de litio y producir toxicidad por litio.

Al igual que con todos los vasos dilatadores, enalapril debe administrarse con precaución en pacientes con obstrucción ventricular izquierda.

Como consecuencia de la inhibición de la ECA, se pueden predecir ciertos cambios en la función renal de algunos pacientes sensibles a las acciones de enalapril, como son aquellos que padecen de insuficiencia cardíaca congestiva o daño en la función renal, en estos pacientes se puede experimentar oliguria o progresiva azotemia.

Algunos pacientes con hipertensión y sin enfermedad renal previa aparente han presentado habitualmente pequeñas elevaciones temporales de la urea en sangre y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurre durante el tratamiento con este medicamento, debe suspenderse esta combinación. Puede ser posible que la continuación del tratamiento a dosis inferiores; o bien puede utilizarse uno de los componentes solo.

En aproximadamente el 1% de los pacientes tratados, hubo un incremento del potasio sérico (Por sobre los 5,7 mEq/l). Los factores de riesgo que aumenta la probabilidad de padecer hiperkalemia producto de la administración de inhibidores de la ECA son: insuficiencia renal, diabetes y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, o suplementos de sal que poseen potasio.

Se ha comunicado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento.

En pacientes que se van a someter a cirugía, incluyendo la dental, durante la anestesia se puede producir una marcada hipotensión, debido a la concomitancia con enalapril.

Producto del tratamiento con diuréticos puede suscitarse hipokalemia, especialmente cuando se realizan diuresis bruscas, cuando se está en presencia de cirrosis severa o después de una terapia prolongada. La hiponatremia dilucional es más frecuente que ocurra en paciente que no ingieren una cantidad adecuada de líquidos.

Se puede desarrollar hiponatremia dilucional en pacientes edematosos tratados con diuréticos tiazidicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, enalapril puede aumentar la excreción renal de ácido úrico, por tanto, atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden asociarse con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, produciendo hiperglucemia, se debe tener especial precaución en pacientes diabéticos en donde se puede requerir un ajuste de dosis de fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. Las tiazidas pueden disminuir la excreción del calcio urinario y elevaciones intermitentes del calcio sérico. Una hipercalcemia puede ser indicio de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

El efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida puede ser mayor en pacientes que se han realizado simpaticotomía. Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar la excreción de magnesio resultando una hipomagnesemia.

Pacientes que se someten a diálisis tienen mayor riesgo de experimentar hipotensión excesiva, asociado algunas veces a oliguria y azotemia. Pacientes con hiponatremia también tienen una mayor probabilidad de experimentar hipotensión excesiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:
Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar maquinaria.
Información a pacientes

Angioedema, incluido el laríngeo, puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con algún inhibidor de la ECA. Los pacientes deben ser advertidos de que en caso de hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, dificultad para tragar o respirar; deben dejar el tratamiento con este medicamento y deberán comunicarse con su médico.

Los pacientes deberán informar a sus médicos si llegan a padecer sensación de mareo durante los primeros días de tratamiento. Si llega a ocurrir síncope, el tratamiento debe ser descontinuado.

Los pacientes podrían experimentar una excesiva caída en la presión arterial debido a una disminución en el volumen de fluidos corporales. Causas por las cuales el paciente puede sufrir una depleción de fluidos corporales son la excesiva sudoración, deshidratación, vómitos y diarrea. Los pacientes deberán tomar contacto con sus médicos si experimentan alguno de estos cuadros.

Los pacientes no deben consumir suplementos de potasio a menos que su médico lo haya indicado así. Los pacientes deben comunicar a su médico cualquier signo de infección, esto puede ser signo de una neutropenia.

Cáncer de piel no-melanoma:
se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los

pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Está contraindicado durante el embarazo, este medicamento debe ser suspendido tan pronto como sea posible cuando el embarazo sea detectado.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y/o neonatal cuando son administrados a embarazadas. El uso de inhibidores de la ECA durante este período ha causado hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia y/o hipoplasia craneal en el recién nacido.

Lactancia: No se recomienda el uso de enalapril durante la lactancia. Tanto enalapril como tiazidas aparecen en la leche materna, por lo que si se considera indispensable el tratamiento para la madre, la paciente deberá dejar de mamar.

Interacciones:

Diuréticos:
Aumentan el efecto hipotensor de enalapril.

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:
La concomitancia de los inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amiloride), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante, después de una hipocalcemia confirmada, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa):
El uso de conjunto de enalapril y altas dosis de distintos diuréticos puede causar hipotensión postural como interacción medicamentosa, especialmente con los diuréticos del asa, sin embargo esta asociación, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos a dosis bajas, puede ser utilizado para mejorar el control de la presión arterial y puede reducir los efectos metabólicos adversos de la terapia diurética por si sola (respecto a la homeostasis del potasio y magnesio).

Litio:
Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o diuréticos. Si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):
El uso concomitante de enalapril o de hidroclorotiazida con antiinflamatorios no esteroidales podría ocasionar un descenso en los efectos antihipertensivos y natriuréticos de ambos principios activos, supuestamente por una disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras y prostaglandinas. Los AINEs y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, esta es más probable en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

Simpaticomiméticos:
Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA y de los diuréticos.

Antidiabéticos:

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos pueden causar un descenso mayor de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Por el contrario la administración de hidroclorotiazida puede incrementar la glucemia, por lo que deberían ajustarse las dosis de los antidiabéticos. Estos fenómenos son más probables que ocurran durante las primeras semanas de tratamiento combinado.

La concomitancia de enalapril junto con metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica acompañado de hiperkalemia.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos:
La concomitancia de hidroclorotiazida con alcohol, barbitúrico o narcóticos pueden potenciar la posible hipotensión ortostática.

Otras drogas antihipertensivas:
Existe la posibilidad que la combinación de hidroclorotiazida con otros medicamentos que disminuyan la presión, potencien el efecto hipotensor de ambos medicamentos.

Resinas de intercambio:
La concomitancia de hidroclorotiazida con resinas de intercambio aniónico puede disminuir la absorción del diurético.

Otras interacciones:
La concomitancia de enalapril con alopurinol puede aumentar el riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por vasoespasmos que pueden culminar con infarto al miocardio.

La concomitancia con clomipramina puede incrementar el riesgo de toxicidad por clomipramina, produciendo confusión, insomnio e irritabilidad. El uso de enalapril junto con ciclosporinas puede producir disfunción renal.

La concomitancia de epoetina con enalapril puede requerir dosis mayores de epoetina para poder alcanzar el hematocrito que se desea en el paciente. La concomitancia de enalapril con interferón alfa 2a puede llegar a producir anormalidades hematológicas en los pacientes. La administra conjunta de enalapril con yohimbina disminuye la efectividad de enalapril.

La concomitancia de ácido acetilsalicílico junto a enalapril puede conducir a una disminución de la efectividad terapéutica de enalapril.

La concomitancia de hidroclorotiazida con corticosteroides puede potenciar la deplesión de electrolitos, particularmente puede aumentar el riesgo de Hipokalemia.

Sobredosificación:

No existe información específica para una sobredosificación por la asociación de enalapril e hidroclorotiazida. Si se llega a producir una sobredosificación el tratamiento con el medicamento debe suspenderse e implementar todas las medidas necesarias soporte sintomático.

El signo más característico de una sobredosificación de enalapril, administrado como monoterapia, es la hipotensión, mientras que el signo más característico de una sobredosificación hidroclorotiazida es la depleción de electrolitos que experimenta el paciente.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ETEROVAL

Analgésico / Antiinflamatorio no esteroidal



Bibliografia:

1.Monografía producto, ETORICOXIB, publicado por AEMPS, Marzo 2016.

Descripcion:

Eteroval contiene Etericoxib, pertenece al grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, coxibs.

Composición:

Cada comprimido recubierto de ETEROVAL 60 mg contiene:
Etoricoxib 60 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de ETEROVAL 90 mg contiene:
Etoricoxib 90 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de ETEROVAL 120 mg contiene:
Etoricoxib 120 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Eteroval 60 mg: Envase con 14 comprimidos recubiertos
Eteroval 90 mg: Envase con 14 comprimidos recubiertos
Eteroval 120 mg: Envase con 7 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), dentro del intervalo de dosis terapéuticas, por vía oral.
En farmacología, etoricoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.
La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de

la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de una úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en humanos, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

En pacientes con osteoartritis, etoricoxib 60 mg una vez al día, logró mejorías importantes en el dolor y en las evaluaciones por parte del paciente en el estado de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. En un estudio de búsqueda de dosis, etoricoxib 60 mg demostró una mejoría significativamente mayor que la dosis de 30 mg en las 3 variables primarias tras 6 semanas de tratamiento.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto la administración de etoricoxib 60 mg como 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. En los estudios que evaluaron las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas.

En pacientes con crisis de artritis gotosa aguda, etoricoxib 120 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días, alivió el dolor y la inflamación moderados a severos de la articulación de modo comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En pacientes con espondilitis anquilosante, 90 mg de etoricoxib una vez al día, dio lugar a la mejoría significativa del dolor, la inflamación, la rigidez y la función de la columna vertebral. Se observó el beneficio clínico de etoricoxib al segundo día, después de iniciar el tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento por un periodo de 52 semanas. En un segundo estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg al día y 90 mg al día demostraron una eficacia similar en comparación con naproxeno 1.000 mg al día. Entre los pacientes que respondieron de forma insuficiente a 60 mg al día durante 6 semanas, un aumento de la dosis a 90 mg al día, mejoró la puntuación de la intensidad del dolor espinal (escala analógica visual de 0-100 mm) en comparación a continuar con 60 mg al día, con una mejoría promedio de -2,70 mm (IC al 95%: -4,88 mm, -0,52 mm).

En un estudio que evaluaba el dolor dental postoperatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día, durante un periodo de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes con dolor basal moderado, etoricoxib 90 mg demostró un efecto analgésico similar al de ibuprofeno 600 mg (16,11 frente a 16,39; P=0,722), y superior al de paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) y placebo (6,84; P<0,001) medido como el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate dentro de las primeras 24 horas de la dosificación fue del 40,8% para etoricoxib 90 mg, 25,5% para ibuprofeno 600 mg cada 6 horas y del 46,7% para paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas, comparado con un 76,2% para placebo. En este ensayo, la mediana del comienzo de acción (alivio del dolor apreciable) de 90 mg de etoricoxib fue de 28 minutos después de la administración de la dosis.

Programa multinacional con etoricoxib y diclofenaco en la artritis a largo plazo (MEDAL):
El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, que incluyó los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, los estudios MEDAL, EDGE II y EDGE.
El estudio MEDAL evaluó la incidencia de eventos CV junto con otros parámetros de seguridad y eficacia, en 17.804 pacientes con artrosis y 5.700 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 60 (artrosis), 90 mg (artrosis y artritis) o diclofenaco 150 mg al día, durante un periodo medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, sólo se registraron los acontecimientos adversos graves y los abandonos debidos a cualquier tipo de acontecimiento adverso.
Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib versus diclofenaco. El estudio EDGE incluyó a 7.111 pacientes con artrosis tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la artrosis) o diclofenaco 150 mg al día, durante un periodo medio de 9,1 meses (máximo 16,6 meses, mediana 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4.086 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenaco 150 mg al día, durante un periodo medio de 19,2 meses (máximo 33,1 meses, mediana 24 meses).
En el programa agrupado MEDAL, 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un periodo medio de 17,9 meses (máximo 42,3 meses, mediana 16,3 meses). De éstos, aproximadamente 12.800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes incluidos en este Programa presentaban un amplio abanico de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. No podían participar en el estudio los pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, by-pass coronario o

intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de aspirina a dosis bajas.
No hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Los eventos adversos cardiorrenales se observaron con mayor frecuencia con etoricoxib que con diclofenaco, y este efecto fue dosis dependiente. Los eventos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron con una frecuencia significativamente mayor con diclofenaco que con etoricoxib. La incidencia de eventos adversos en EDGE y EDGE II, de eventos adversos considerados graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco.
En dos estudios endoscópicos, doble ciego de 12 semanas de duración, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal fue significativamente menor en pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día, que en los pacientes que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día. Etoricoxib tuvo una incidencia de úlcera mayor que placebo.

Función renal en personas de edad avanzada:
Un estudio se evaluó los efectos de 15 días de tratamiento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg, 2 veces al día), naproxeno (500 mg, 2 veces al día) y placebo, en la excreción urinaria de sodio, la presión arterial y otros parámetros de la función renal, en sujetos de 60 a 85 años de edad con una dieta de sodio de 200 mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción:
Administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica Cmax = 3,6 µg/mL) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración en adultos en ayunas (Tmax). La media geométrica del área bajo la curva (AUC0-24h) fue de 37,8 µg•hr/mL. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.
Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la Cmax y en un aumento en el Tmax a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.
Distribución:
Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92% en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 µg/mL. El volumen de distribución (Vdss) en el estado estacionario es de unos 120 litros en seres humanos.
Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas, conejos y la barrera hematoencefálica en ratas.
Metabolismo:
Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19, también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado in vivo.
Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib, ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.
Eliminación:
Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70% de la radiactividad en orina y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar.
La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una semivida de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 mL/min.

Características en los pacientes:
- Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética en personas de edad avanzada (65 años o más) es similar a la de personas jóvenes.

- Sexo: la farmacocinética de etoricoxib es similar en hombres y mujeres.
- Insuficiencia hepática: los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib, presentaron un AUC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib cada dos días tuvieron un AUC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥10 en la clasificación de Child-Pugh).
- Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis, no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 mL/min).
- Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).
No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos.

Indicaciones:

ETEROVAL está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad para:

Dosis de 60 mg
• Alivio sintomático de la osteoartritis y de la artritis reumatoide (AR).
• Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA).
• Tratamiento de la dismenorrea primaria.
• Tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.
• Dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Dosis de 90 mg
• Alivio sintomático de la artritis reumatoide (AR).
• Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA).
• Tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.
• Tratamiento moderado a severo del dolor agudo postoperatorio asociado a cirugía ginecológica abdominal.

Dosis de 120 mg
• Tratamiento de la a la artritis gotosa aguda.
• Alivio del dolor agudo.
• Tratamiento de la dismenorrea primaria.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Posología:
Dado que los riesgos cardiovasculares de ETEROVAL pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con Osteoartritis.

Osteoartritis:
La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. Se puede incrementar la dosis hasta 60 mg. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide:

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. Se puede incrementar la dosis hasta 90 mg. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante:
La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. Se puede incrementar la dosis hasta 90 mg. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo: En las situaciones de dolor agudo, ETEROVAL sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.
- Artritis gotosa aguda:
La dosis recomendada no debe exceder los 120 mg una vez al día. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.
- Dolor postoperatorio tras cirugía dental:
La dosis recomendada no debe exceder los 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otra analgesia postoperatoria además de ETEROVAL durante el periodo de tres días de tratamiento.

Dolor Ginecológico Postoperatorio: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Dismenorrea Primaria
La dosis recomendada no debe exceder los 120 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto:
- La dosis para osteoartritis no debe superar los 60 mg al día.
- La dosis para artritis reumatoide y para espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía dental no debe superar los 90 mg al día, limitada a un máximo de 3 días.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía ginecológica abdominal no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.
- La dosis para el dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg al día.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada:
No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como ocurre con otros fármacos, pero si tener precaución.
Pacientes con insuficiencia hepática:
Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 30 mg una vez al día.
No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.
Pacientes con insuficiencia renal:
No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 mL/min. El uso de ETEROVAL está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.
Población pediátrica:
ETEROVAL está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Forma de administración:
ETEROVAL se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si ETEROVAL se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
• Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
• Pacientes que después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
• Embarazo y lactancia.
• Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/L o puntuación de Child-Pugh ≥10).
• Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 mL/min.
• Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
• Enfermedad inflamatoria intestinal.
• Insuficiencia cardiaca congestiva (Escala NYHA II-IV).
• Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
• Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

Carcinogenesis:

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la tiroides a > 2 veces la dosis diaria humana (90 mg) basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la tiroides observadas en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica de la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana.
Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces la del plasma. Hubo un descenso en el peso de las crías tras la exposición de las crías a la leche de madres lactantes a las que se les administró etoricoxib durante la lactancia.

Reacciones Adversas:

Se comunicaron las siguientes reacciones adversas en los siguientes estudios: estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; experiencia post-comercialización, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante.

Frecuencia definida para cada experiencia adversa: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000).

Infecciones:
Frecuentes: osteitis alveolar
Poco frecuentes: gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: hipersensibilidad.
Raras: angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes: edema/retención de líquidos.
Poco frecuentes: apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso.
Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones.
Raras: confusión, inquietud.
Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareo, cefalea.
Poco frecuentes: disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia.
Trastornos oculares:
Poco frecuentes: visión borrosa, conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto:
Poco frecuentes: acúfenos, vértigo.
Trastornos cardiacos:
Frecuentes: palpitaciones, arritmia.
Poco frecuentes: fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares:
Frecuentes: hipertensión.
Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuentes: broncoespasmo.
Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis.
Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: dolor abdominal.
Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal.
Poco frecuentes: distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares:
Frecuentes: ALT elevada, AST elevada.
Raras: hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: equimosis.
Poco frecuentes: edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria.
Raras síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética.
Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes: proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: astenia/fatiga, enfermedad tipo gripal.
Poco frecuentes: dolor torácico.
Exploraciones complementarias:
Poco frecuentes: nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado.
Raras: sodio disminuido en sangre.
Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Precauciones y Advertencias:

Efectos gastrointestinales:
Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.
Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlcera gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma en conjunto con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico.

Efectos cardiovasculares:
Estudios sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja, y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.
Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa evaluación.
Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

Efectos renales:
Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, en consecuencia, una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano de alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardiaca no compensada o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión:
Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Todos los AINEs, incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.
Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciado el tratamiento y controlarla periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos:
Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General:
Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y

en pacientes con disfunción renal, hepática o cardiaca.
Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib.
Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos eventos al inicio del tratamiento, en especial a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2, con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.
Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.
Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.
No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier fármaco capaz de inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, en mujeres que intenten concebir.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman ETEROVAL deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: ETEROVAL está contraindicado en el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia: Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso durante la lactancia.

Fertilidad: No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

Interacciones:

Anticoagulantes orales: en los pacientes tratados con anticoagulantes orales, debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa, puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o de tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por lo tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg, una vez a la semana para artritis reumatoide. Etoricoxib 60 y 90 mg no tuvieron efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC0-24h del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC0-24h del estado estacionario del EE del 50% al 60%. Debe considerase este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p.ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados 0,625 mg durante 28 días, aumentó el AUC0-24h medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC0-24h) a estos componentes estrogénicos (estrógenos conjugados 0,625 mg) fue menos de la mitad de la observada cuando los estrógenos conjugados 0,625 mg se administraron solos y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas:
Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1 y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p.ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP:
Según los estudios in vitro, no se espera que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib:
La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo.

Ketoconazol: inhibidor potente del CYP3A4, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o miconazol gel oral (uso tópico), inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina y por tanto no se recomiendan.

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Sobredosificación:

La administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se comunicaron. Las experiencias adversas observadas con más frecuencia, fueron coherentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (p.ej., acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorrenales).
En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p.ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario.
Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis, se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MEDICA.
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

EUROCOR

Antihipertensivo



Descripcion:

EUROCOR contiene bisoprolol, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR 1,25 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 1,25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto EUROCOR 2,5 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 2,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido recubierto EUROCOR 5 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto EUROCOR 10 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EUROCOR 1,25 mg x 14 comprimidos recubiertos
EUROCOR 2,5 mg x 35 comprimidos recubiertos
EUROCOR 5 mg x 35 comprimidos recubiertos
EUROCOR 10 mg x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Bisoprolol fumarato es un bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo, sin actividad estimuladora intrínseca de membrana y de efecto estabilizador de membrana relevante. Muestra una baja afinidad a los receptores beta2 de la musculatura lisa bronquial y vascular así como por los receptores beta2-implicados en la regulación metabólica.
Por lo tanto, no es de esperar que Bisoprolol fumarato afecte la resistencia de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta2. Su selectividad beta1 se extiende más allá del rango de dosis terapéuticas.
Bisoprolol no presenta un efecto inotrópico negativo pronunciado.

MECANISMO DE ACCIÓN
Bisoprolol fumarato se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. Al igual que con otros agentes beta1 bloqueadores, el modo de acción en la hipertensión no es claro, pero se sabe que Bisoprolol fumarato deprime considerablemente los niveles plasmáticos de renina.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, Bisoprolol fumarato reduce la frecuencia cardíaca y el volumen de eyección y por lo tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuye la resistencia vascular periférica inicialmente aumentada. Por lo tanto Bisoprolol fumarato es eficaz en la eliminación o reducción de los síntomas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción
Bisoprolol fumarato se absorbe casi completamente y presenta una biodisponibilidad de alrededor del 90% tras la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos La vida media en plasma de 10-12 horas le da 24 horas de efectividad después de la administración una vez al día.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de Bisoprolol fumarato es de aproximadamente 30%. El volumen de distribución es de 3,5 l/kg.

Eliminación
Bisoprolol fumarato es eliminado del organismo por dos vías. 50% se metaboliza por el hígado a metabolitos inactivos que luego son excretados por los riñones. El restante 50% es excretado por los riñones de forma inalterada. Dado que la eliminación se lleva a cabo en los riñones y el hígado en la misma medida, un ajuste de la dosis no es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. El clearance total es de aproximadamente 15 l / h.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III):
Los niveles plasmáticos de Bisoprolol fumarato son más altos y la vida media se prolonga en comparación con voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 +/-21 ng / ml a una dosis diaria de 10 mg y la vida media es de 17+/-5 horas.

Insuficiencia hepática / renal:
Dado que la eliminación se lleva a cabo en los riñones y en el hígado en la misma medida un ajuste de la dosis no es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiada.

Ancianos:
La cinética de Bisoprolol fumarato es lineal e independiente de la edad.

Indicaciones:

Bisoprolol fumarato está indicado en:
- Tratamiento de la hipertensión arterial
- Tratamiento de la cardiopatía coronaria
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable en combinación con inhibidores ACE, diuréticos y opcionalmente glucósidos cardiacos

Posología y Administración:

Administración: Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos:
Posología y forma de administración
Vía de administración: Vía oral
Bisoprolol fumarato debe tomarse por la mañana y puede ser tomado con alimentos. Ellos deben tragarse con líquido y no se deben masticar.
El tratamiento con Bisoprolol fumarato es generalmente un tratamiento a largo plazo.

Insuficiencia cardiaca crónica estable
El tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) se compone de un inhibidor de la ECA (o un bloqueador del receptor de angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un bloqueador beta, diuréticos y cuando sea apropiado glucósidos cardíacos. Los pacientes deben ser estables (sin insuficiencia aguda) cuando el tratamiento con Bisoprolol fumarato se inicia.
Se recomienda que el médico tratante tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

Empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, o bradicardia puede ocurrir durante el período de ajuste de la dosis y posteriormente.

Fase de ajuste de la dosis
El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con Bisoprolol fumarato requiere una fase de ajuste de dosis.
El tratamiento con Bisoprolol fumarato se debe iniciar con un ajuste gradual de acuerdo a los siguientes pasos:
- 1,25 mg una vez al día durante 1 semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para el tratamiento de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.
Estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y síntomas de empeoramiento de insuficiencia cardiaca se recomienda durante la fase de ajuste. Los síntomas pueden existir ya en el primer día después de iniciar la terapia.

Tratamiento de modificación
Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, la reducción gradual de la dosis puede ser considerada.
En caso de empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, hipotensión, o bradicardia, se recomienda reconsideración de la dosificación de los medicamentos concomitantes.
También puede ser necesario reducir temporalmente la dosis de Bisoprolol fumarato o considerar la descontinuación.
La reintroducción y/o el ajuste de la dosis de Bisoprolol fumarato siempre debe tenerse en cuenta cuando el paciente se estabiliza de nuevo.
Si la descontinuación se considera, se recomienda la disminución gradual de la dosis, ya que la retirada brusca puede conducir a un deterioro agudo de la condición de los pacientes.

Insuficiencia renal o hepática:
No hay información respecto a la farmacocinética de Bisoprolol fumarato en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. El ajuste de la dosis en estas poblaciones por lo tanto debe hacerse con precaución.

Ancianos:
No es necesario ajustar la dosis. Se recomienda comenzar con la menor dosis posible.

Niños menores de 12 años y adolescentes:
No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato, por lo tanto su uso no es recomendado para niños.

La hipertensión y la angina de pecho
Adultos: La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg por día. En los pacientes con cardiopatía isquémica, se recomienda que la retirada del tratamiento debe ser gradual durante 1-2 semanas. En algunos pacientes 5 mg por día puede ser suficiente. En pacientes con un deterioro en etapa final de la función renal (clearance de creatinina < 20 ml/min) o insuficiencia hepática, la dosis no debe exceder los 10 mg de Bisoprolol fumarato una vez al día.
Ancianos: No es necesario ajustar la dosis normalmente, pero 5 mg por día puede ser suficiente en algunos pacientes, como para otros adultos, la dosis puede tener que reducirse en casos de disfunción renal o hepática grave.
Niños menores de 12 años y adolescentes: No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato, por lo tanto su uso no puede ser recomendado para niños.

Contraindicaciones:

Bisoprolol fumarato está contraindicado en:
- Hipersensibilidad a Bisoprolol fumarato o a cualquier excipiente de la formulación
- Insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
- Shock cardiogénico
- Trastornos severos de la conducción aurícula-ventricular (bloqueo AV de segundo o tercer grado) , sin marcapasos
- Síndrome del nodo sinusal
- Bloqueo sino auricular
- Bradicardia significativa, inferior a 60 latidos por minuto previo al inicio del tratamiento
- Hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg)
- Asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa
- Oclusión arterial periférica avanzada y síndrome de Raynaud
- Feocromocitoma no tratado
- Acidosis metabólica

Reacciones Adversas:

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 < 1/1.000)
Muy raros (< 1/10.000)

Trastornos cardiacos
Muy frecuentes: bradicardia
Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Poco frecuentes: trastornos de la conducción auriculoventricular (AV)

Exploraciones complementarias
Raras: aumento de los triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: mareos, dolor de cabeza
Raros: síncope

Trastornos oculares
Raros: reducción del flujo lagrimal (para tener en consideración si el paciente usa lentes)
Muy raros: conjuntivitis

Trastornos auditivos y laberínticos
Raras: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historial de enfermedades obstructiva de las vías respiratorias
Raras: rinitis alérgica

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento

Piel y del tejido subcutáneo
Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, enrojecimiento, rash)
Muy raros: los beta-bloqueadores pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir erupciones similares a la psoriasis, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres

Trastornos vasculares
Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en la extremidades, hipotensión
Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos generales
Frecuentes: astenia, fatiga

Trastornos hepatobiliares
Raras: hepatitis

Aparato reproductor y desórdenes mamarios
Raros: alteraciones en la potencia sexual

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión
Raras: pesadillas, alucinaciones

Precauciones y Advertencias:

Bisoprolol fumarato debe ser usado con precaución en:

• Insuficiencia cardíaca crónica estable (Bisoprolol está indicado para el tratamiento, después de la fase de titulación inicial (ajuste de dosis)
• Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de la vía aérea)
• Diabetes Mellitus con grandes fluctuaciones en los valores de glucosa sanguínea: los síntomas de hipoglicemia pueden ser enmascarados.
• Ayuno estricto
• Terapia de desensibilización en curso
• Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado
• Flujo sanguíneo alterado en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (Angina de Prinzemetal)
• Enfermedad arterial periférica oclusiva (intensificación de los síntomas pueden suceder especialmente al comienzo de la terapia)
• Pacientes con psoriasis o con una historia de psoriasis solo pueden usar betabloqueadores como por ej. Bisoprolol fumarato después de un cuidadoso balance de los beneficios contra los riesgos implicados
• Anestesia general

Insuficiencia cardiaca
La estimulación simpática es un componente vital de apoyo a la función circulatoria en el entorno de la insuficiencia cardiaca congestiva, y el beta-bloqueo puede provocar una disminución adicional de la contractilidad del miocardio y causar insuficiencia más grave. En general, los agentes beta bloqueadores deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva evidente. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca compensada puede ser necesario utilizarlos. En tal situación, deben usarse con cautela.

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Bisoprolol fumarato en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:
-Diabetes Mellitus insulino dependiente(Tipo I)
-Función renal severamente dañada
-Función hepática severamente dañada
-Cardiomiopatía restrictiva
-Insuficiencia cardíaca congénita
-Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente importante.
-Infarto al miocardio en los últimos 3 meses

En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca
La continua baja de actividad del miocardio con beta-bloqueadores puede, en algunos pacientes, causar

insuficiencia cardiaca. En los primeros signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, la interrupción del Bisoprolol fumarato debe ser considerado. En algunos casos, la terapia con bloqueadores beta se puede continuar mientras que la insuficiencia cardíaca se trata con otros medicamentos.

Brusca interrupción de la terapia
La exacerbación de la angina de pecho, y, en algunos casos, el infarto de miocardio o arritmias ventriculares, se han observado en pacientes con enfermedad en las arterias coronarias después de la brusca interrupción del tratamiento con beta-bloqueadores. Estos pacientes deben, por lo tanto, ser advertidos contra la interrupción o suspensión del tratamiento sin la recomendación del médico. Incluso en pacientes sin enfermedad coronaria evidente, puede ser aconsejable disminuir gradualmente el tratamiento con Bisoprolol fumarato durante aproximadamente una semana con el paciente bajo observación cuidadosa. Si aparecen síntomas de abstinencia, el tratamiento debe reanudarse, al menos temporalmente.

Enfermedad vascular periférica
Los beta-bloqueadores pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Se debe tener precaución en estas personas.

Enfermedad broncoespástica
Pacientes con enfermedad broncoespástica debería, en general, NO RECIBIR beta-bloqueadores. Debido a su relativa selectividad beta 1, sin embargo, Bisoprolol fumarato puede ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad broncoespástica que no responden a, o que no pueden tolerar otros tratamientos antihipertensivos. Ya que la selectividad beta1 no es absoluta, se debe usar la menor dosis posible de Bisoprolol fumarato, comenzando la terapia con 2,5 mg. Un agonista beta 2 (broncodilatador) debe estar disponible

Anestesia y cirugía mayor
Si el tratamiento con Bisoprolol fumarato ha de mantenerse durante el período perioperatorio, se debe tener especial cuidado cuando sean utilizados agentes anestésicos que disminuyen la función miocárdica, tales como éter, ciclopropano y tricloroetileno.

Diabetes e hipoglicemia
Los beta-bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglicemia, especialmente la taquicardia. Betabloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglicemia inducida por insulina y retrasar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Debido a su selectividad beta 1, esto es menos probable con Bisoprolol fumarato. Sin embargo, los pacientes sometidos a hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales, deben ser advertidos sobre estas posibilidades y utilizar Bisoprolol fumarato con precaución.

Tirotoxicosis
Bloqueo beta-adrenérgico puede enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La interrupción brusca del bloqueo beta puede ser seguido por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede causar una tormenta tiroidea.

Falla de la función hepática o renal:
Se debe tomar la precaución de ajustar la dosis de Bisoprolol fumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones alérgicas:
Como con otros beta-bloqueadores, Bisoprolol fumarato puede aumentar ambos; la sensibilidad a los alergenos y la severidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre brinda el efecto terapéutico esperado.

Feocromocitoma:
En pacientes con feocromocitoma, Bisoprolol fumarato no debe ser administrado hasta después de efectuado un bloqueo del receptor alfa.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Bisoprolol fumarato ha sido utilizado en pacientes ancianos con hipertensión. Las tasas de respuesta y la media de la presión arterial sistólica y diastólica fueron similares a los descensos en los pacientes más jóvenes en los estudios clínicos en EE.UU. A pesar que ningún estudio dosis-respuesta fue realizado en pacientes de edad avanzada, hubo una tendencia para los pacientes mayores se mantengan las dosis más elevadas de Bisoprolol

fumarato.
Las reducciones observadas en la frecuencia cardíaca fueron ligeramente mayores en los ancianos que en los jóvenes y tiende a aumentar con el aumento de la dosis. En general, no existe disparidad en los informes de reacciones adversas o la deserción por razones de seguridad entre los pacientes mayores y menores.
No es necesario ajuste de la dosis según la edad.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes
Usar con precaución en el ajuste de la dosis de Bisoprolol fumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso pediátrico
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Bisoprolol fumarato tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos dañinos sobre el embarazo y/ o el feto/ recién nacido. En general, los bloqueadores beta-adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con el retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Los efectos adversos (por ejemplo, hipoglicemia y bradicardia) pueden ocurrir en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta-es necesario, se recomienda usar bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta1-selectivos.

Bisoprolol fumarato no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con Bisoprolol fumarato se considera necesario, el flujo sanguíneo útero-placentario y el crecimiento del feto deben ser monitorizados. En el caso de efectos nocivos en el embarazo o en el feto, tratamientos alternativos deben ser considerados. El recién nacido debe ser estrechamente monitorizados. Síntomas de hipoglicemia y bradicardia son normales que surjan dentro de los primeros 3 días.

Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Por lo tanto no se recomienda la administración de Bisoprolol fumarato durante la lactancia.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:
Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor medida, del tipo diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción aurículo-ventricular y la presión arterial. La administración intravenosa de verapamil en pacientes en tratamiento con beta-bloqueadores puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona):
Efectos sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular puede verse potenciada y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (por ejemplo, metildopa, moxonodine, rilmenidina):
El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por una disminución del tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, vasodilatación).
La interrupción brusca, particularmente si es previa a una discontinuación de un beta-bloqueador, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones para ser utilizado con precaución:
Antagonistas del calcio como los derivados de dihidropiridina con efectos inotrópicos negativos (por ejemplo, nifedipino). Nifedipino disminuye la contractilidad miocárdica al afectar la cantidad de calcio. Su uso concomitante en pacientes en tratamiento con betabloqueadores puede aumentar el riesgo de hipotensión y la reducción de la función de la bomba ventricular con un posible desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca latente. El negativo inotropismo de nifedipino puede precipitar o exacerbar la insuficiencia cardíaca.

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no se puede descartar un aumento en el riesgo de un mayor deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Medicamentos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona): Efectos sobre el tiempo de conducción auricular puede ser potenciado.

Beta-bloqueadores tópicos (por ejemplo, gotas oftálmicas para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos de Bisoprolol fumarato.

Medicamentos parasimpaticomiméticas: El uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular y el riesgo de bradicardia.

Insulina y antidiabéticos orales: Intensificación del efecto hipoglicemiante. El bloqueo de los beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión

Glucósidos digitálicos: Reducción de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas: Disminución del efecto hipotensor.

Derivados de la ergotamina: Exacerbación de trastornos circulatorios periféricos.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs): Los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor de Bisoprolol fumarato.

Agentes beta-simpaticomiméticos (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina): Combinados con Bisoprolol fumarato, pueden reducir el efecto de ambos agentes.

Simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa-adrenérgicos (por ejemplo, noradrenalina, adrenalina): En combinación con Bisoprolol fumarato puede enmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenérgicos de esos agentes causando aumento de la presión arterial y exacerbar claudicación intermitente (dolor muscular). Estas interacciones son consideradas como más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Las dosis más altas de efedrina puede ser necesaria para el tratamiento de reacciones alérgicas.

El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros fármacos con potencial de disminuir la presión arterial (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Rifampicina: Puede producir ligera reducción de la vida media de Bisoprolol fumarato debido a la inducción de enzimas metabolizadoras hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Moxisylate: Puede causar hipotensión postural severa.

Combinaciones para ser consideradas:
Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B): Mayor efecto hipotensor de los beta-bloqueadores, pero también corren el riesgo de una crisis hipertensiva.

Sobredosificación:

Los signos más comunes con sobredosis de beta-bloqueadores son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglicemia. Hasta la fecha, unos pocos casos de sobredosis (máximo 2000 mg) con Bisoprolol fumarato han sido reportados. Bradicardia y/o hipotensión fueron observados. Se dieron en algunos casos agentes simpaticomiméticos, y todos los pacientes se recuperaron.

En general, si se produce una sobredosis, el tratamiento con Bisoprolol fumarato debe interrumpirse y el tratamiento sintomático y de soporte deben ser proporcionados.

Datos limitados sugieren que Bisoprolol fumarato no es dializable. Basado en las acciones farmacológicas esperadas y recomendaciones para otros beta-bloqueadores, las siguientes medidas generales se deben considerar cuando esté clínicamente justificado:

Bradicardia
Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, isoproterenol o cualquier otro agente con propiedades cronotrópicas positivo pueden ser administradas con cautela. En algunas circunstancias, implantación de marcapasos transvenoso puede ser necesario.

Hipotensión
Líquidos intravenosos y vasopresores debe ser administrados. Glucagón por vía intravenosa puede ser útil.

Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado)
Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y tratados con infusión de isoproterenol o inserción de marcapasos transvenoso, según corresponda.

Insuficiencia cardíaca congestiva
Iniciar la terapia convencional (digitalis, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores).

Broncoespasmo
Administrar tratamiento broncodilatador como isoproterenol y/o aminofilina.

Hipoglicemia
Administrar glucosa intravenosa.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

EUROCOR AM

Antihipertensivo



Bibliografia:

1. Folleto producto BISOPROLOL, publicado por la AEMPS con fecha Noviembre de 2012.
2. Folleto producto AMLODIPINO, publicado por la AEMPS con fecha Diciembre de 2013.
3. Folleto producto Bisoprolol/Amlodipino, publicado por el ISP con fecha 31 de Julio de 2013.

Descripcion:

EUROCOR AM está compuesto por la asociación de dos principios activos, bisoprolol y amlodipino. Esta combinación permite incrementar el efecto antianginoso y reductor de la presión arterial, a través de los mecanismos de acción complementarios entre la reducción del gasto cardiaco, producida por bisoprolol, y la reducción de la resistencia periférica mediada por amlodipino.

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR AM 5/5 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROCOR AM 5/10 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EUROCOR AM 5/5 mg x 35 comprimidos recubiertos
EUROCOR AM 5/10 mg x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

EUROCOR AM está compuesto por la asociación de dos principios activos, bisoprolol y amlodipino. Esta combinación permite incrementar el efecto antianginoso y reductor de la presión arterial, a través de los mecanismos de acción complementarios entre la reducción del gasto cardiaco, producida por bisoprolol, y la reducción de la resistencia periférica mediada por amlodipino.

MECANISMO DE ACCIÓN

Bisoprolol:
Bisoprolol es un bloqueador adrenérgico beta 1 altamente selectivo, carece de actividad estimuladora y efecto

estabilizador de membrana. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica.

Mediante el bloqueo de los receptores beta cardiacos, bisoprolol disminuye la respuesta a la actividad simpático-adrenérgica. Esto causa una disminución en la frecuencia cardiaca y la contractilidad, que a su vez reducen el consumo de oxígeno del miocardio, provocando el efecto deseado en la angina de pecho con enfermedad coronaria subyacente.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica, disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio. La disminución de la actividad plasmática de la renina es motivo de debate sobre la posible actuación como mecanismo subyacente al efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

La selectividad beta 1 de bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas y alcanza su máximo efecto tras 3-4 horas de la administración oral. Dado que su vida media es de 10-12 horas, bisoprolol tiene un efecto de 24 horas y su efecto antihipertensivo máximo se alcanza generalmente a las 2 semanas.

Amlodipino:
Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) que impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante la dilatación de las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga). Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón. El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, una administración diaria de amlodipino produce un incremento en el tiempo total de ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST y disminuye tanto la frecuencia de crisis de angina como el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Bisoprolol:

Absorción: Bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad (>90%). Dado el escaso efecto de primer paso en el hígado (<10%) alcanza una biodisponibilidad de casi el 90% tras la administración oral.
La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

Distribución: El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 30%.

Metabolismo y eliminación: El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.
Bisoprolol se elimina del organismo por dos vías. El 50% se transforma en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán eliminados por los riñones. El otro 50% se elimina por los riñones de forma inalterada. Dado que la metabolización tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

Amlodipino:

Absorción: Después de la administración oral, Amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. Su biodisponibilidad no se modifica con la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

Distribución: El volumen de distribución es de aproximadamente 21 1/kg. Los estudios in vitro han demostrado que aproximadamente el 97,5% de Amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación: La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos (90%). El 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos inactivos son excretados en la orina y el 20 25% en las heces.

Indicaciones:

EUROCOR AM está indicado para el tratamiento de la hipertensión, como una terapia de sustitución, en pacientes controlados adecuadamente con los productos individuales administrados concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación, pero como comprimidos separados.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: Un comprimido de EUROCOR AM en la mañana con o sin alimento en la concentración indicada.

El tratamiento con EUROCOR AM por lo general es un tratamiento a largo plazo, no se debe descontinuar repentinamente, en particular en aquellos pacientes con enfermedad cardiaca isquémica. En caso que sea necesario descontinuar el medicamento, se recomienda reducir la dosis diaria gradualmente.

Contraindicaciones:

EUROCOR AM está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a bisoprolol, amlodipino, derivados de la dihidropiridina o a cualquiera otro componente incluido en la fórmula.
- Shock inducido por trastornos de la función cardiaca (shock cardiogénico).
- Presión arterial baja, causando síntomas (hipotensión sintomática).
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica grave).
- Insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la enfermedad cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Trastornos severos de la conducción auriculoventricular (bloqueo AV de segundo o tercer grado) sin marcapasos.
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Frecuencia cardiaca disminuida, causando síntomas (bradicardia sintomática).
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica avanzada o formas graves del síndrome de Raynaud.
- Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma).
- Acidosis metabólica.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis y mutagénesis
A dosis únicas y repetidas del principio activo bisoprolol, no hay datos clínicos que revelen un especial riesgo para los humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad/mutagenicidad o carcinogenicidad.

Estudios con ratas y ratones tratados con amlodipino durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento a nivel genético ni cromosómico.

Deterioro de la fertilidad
En estudios de toxicidad reproductiva bisoprolol no influyó en la fertilidad ni en la función reproductiva. Al igual que otros beta-bloqueadores, a dosis altas causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y disminución de la ganancia de peso) y embrio-fetal (aumento de la incidencia de resorciones, bajo peso al nacer de la descendencia, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

En ratas tratadas con amlodipino 64 y 14 días antes del apareamiento, no hubo efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en otro estudio con ratas macho tratadas con amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000).

- Trastornos cardíacos: Frecuentes: Palpitaciones. Poco frecuentes: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, bradicardia. Muy raras: Infarto de miocardio, arritmias.
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: somnolencia, mareo, cefalea. Poco frecuentes: Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia. Muy raras: Hipertonía, neuropatía periférica.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: alteraciones visuales (incluyendo diplopía). Raras: disminución de la producción de lágrimas (a considerar en los pacientes que utilicen de lentes de contacto). Muy raras: conjuntivitis
- Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: acufenos. Raras: trastornos de la audición.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: disnea, rinitis, broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de obstrucción de vías aéreas. Raras: rinitis alérgica. Muy raras: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: complicaciones gastrointestinales tales como nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal. Poco frecuentes: dispepsia, sequedad de la boca. Muy raras: pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingivial.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Poco frecuentes: alopecia, purpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema. Muy raras: Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, psoriasis o erupciones similares a la psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Dolor en articulaciones, dolor muscular, debilidad muscular, calambre muscular, dolor de espalda.
- Trastornos vasculares: Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, rubefacción. Poco frecuentes: hipotensión. Muy raras: vasculitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Frecuentes: fatiga, edema. Poco frecuentes: astenia, dolor, malestar general, dolor torácico.
- Trastornos hepatobiliares: Raras: hepatitis. Muy raras: ictericia, elevación de las enzimas hepáticas.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.
- Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Insomnio, cambio del estado de ánimo (incluyendo ansiedad), depresión, trastorno de sueño. Raras: confusión, pesadillas, alucinaciones.
- Trastorno del sistema linfático y de la sangre: Muy raras: leucopenia, trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: Hipersensibilidad (Reacción alérgica).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Hiperglucemia.
- Trastornos renales y urinarios: Poco frecuente: Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria.
- Exploraciones complementarias: Poco frecuente: Aumento de peso, pérdida de peso.

Precauciones y Advertencias:

Se debe utilizar EUROCOR AM con precaución en pacientes con:
– Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucosa en sangre, debido a que se pueden enmascarar síntomas de hipoglicemia, tales como: taquicardia, palpitaciones o sudoración.
– Pacientes con ayuno estricto.
– Terapia de desensibilización en curso, debido a que se puede aumentar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.
– Trastornos leves de conducción auriculoventricular (bloqueo AV de primer grado).
– Flujo sanguíneo alterado en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal).
– Enfermedad oclusiva arterial periférica. Las molestias pueden verse acentuadas especialmente al inicio de la terapia.
– Pacientes con psoriasis o historial personal de psoriasis.

Bajo el tratamiento con EUROCOR AM los síntomas de hiperfunción tiroidea (tirotoxicosis) pueden estar enmascarados.

En pacientes con tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma) EUROCOR AM se puede administrar solamente después de realizar un bloqueo de los receptores alfa.

En pacientes que se someten a anestesia general, el anestesista debe estar informado acerca del bloqueo de los receptores beta. En caso que se considere necesario suspender el tratamiento con EUROCOR AM antes de la cirugía, se debe realizar gradualmente y por completo aproximadamente 48 horas antes de administrar la anestesia.

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden causar sintomatología, se recomienda la administración concomitante de broncodilatadores. Ocasionalmente se puede producir un incremento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de los estimuladores adrenérgicos beta 2.

Los betabloqueadores, incluyendo a bisoprolol pueden incrementar la sensibilidad a los alérgenos y puede aliviarse la severidad de las reacciones anafilácticas debido a la contra-regulación adrenérgica bajo el bloqueo. El tratamiento con adrenalina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:
No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, dado que la depuración de amlodipino puede disminuir en pacientes de edad avanzada, se recomienda tener precaución al incrementar la dosis.

Uso pediátrico:
No se cuenta con experiencia en el uso de EUROCOR AM en niños y adolescentes, por lo que su uso no es recomendado.

Insuficiencia renal o hepática:
Se aconseja tener precaución cuando se administra EUROCOR AM en pacientes con alteración de la función hepática, ya que la vida media de amlodipino es prolongada.
En pacientes con alteración de la función renal leve a moderada, por lo general no se requiere de ajuste de la dosis. En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática severa, la dosis diaria del componente de bisoprolol no debe exceder 10 mg.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:
EUROCOR AM puede tener un efecto leve o moderado en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Si el paciente presenta alguna reacción adversa, tales como; mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, se puede ver afectada su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se debe administrar EUROCOR AM durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y luego de una evaluación minuciosa de la razón riesgo/beneficio.
Los betabloqueadores adrenérgicos disminuyen la el flujo sanguíneo placentario, lo que se ha asociado a retrasos en el crecimiento, muerte intrauterina, y parto prematuro. En algunas ocasiones pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto o el recién nacido.
Si se considera necesario seguir el tratamiento con EUROCOR AM, se deberá monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de que se produzcan efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la posibilidad de seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días tras el parto.

Lactancia:
Se desconoce si bisoprolol o amlodipino se excretan en la leche materna. Por lo tanto, la administración de EUROCOR AM no está recomendada durante la lactancia materna.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:

- Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor grado del tipo diltiazem: Pueden tener efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede causar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.
- Antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonodina): El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede producir reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, así como vasodilatación. La retirada brusca puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que se deben utilizar con precaución:

- Inhibidores del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina): su uso concomitante puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a EUROCOR AM (amlodipino).
- Inductores del citocromo CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre EUROCOR AM. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de EUROCOR AM (amlodipino).
- Pomelo o zumo de pomelo: puede aumentar la biodisponibilidad de EUROCOR AM en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.
- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridinas (ej. nifedipino): El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no puede descartarse un aumento del riesgo de un deterioro adicional de la función de bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Antiarrítmicos de clase I (quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse y puede aumentarse el efecto inotrópico negativo.
- Antiarrítmicos de clase III (amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse.
- Parasimpaticomiméticos: el uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
- Betabloqueantes tópicos (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma): pueden producir efectos sistémicos de EUROCOR AM.

- Insulina y antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los adrenoreceptores beta puede enmascarar síntomas de hipoglucemia, tales como el aumento de la frecuencia cardiaca.
- Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión.
- Glucósidos digitálicos: Incremento del tiempo de conducción auriculoventricular; y en consecuencia, disminución de la frecuencia cardiaca.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE pueden reducir el efecto hipotensor de EUROCOR AM.
- Beta-Simpaticomiméticos (isoprenalina, dobutamina): combinados con EUROCOR AM, puede reducirse el efecto de ambos medicamentos.
- Simpáticomiméticos que activan tanto los adrenoreceptores alfa como beta: la combinación con EUROCOR AM puede provocar un aumento de la presión sanguínea. Estas interacciones se consideran más probables con los betabloqueantes no selectivos.
- Otros fármacos antihipertensivos u otros medicamentos que producen hipotensión (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Combinaciones que se deben considerar:

- La mefloquina puede aumentar el riesgo de bradicardia si se utiliza en combinación con EUROCOR AM.

Sobredosificación:

Los signos esperados con mayor frecuencia tras una sobredosis con bisoprolol incluyen bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia. En una sobredosis con amlodipino, los signos frecuentes son una vasodilatación periférica y una posible taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada, que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

Tratamiento general de la sobredosis:
En general, si se da una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con EUROCOR AM y brindar un tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol y amlodipino son difícilmente dializable.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C por 24 meses.

EUROCOR D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

Folleto producto Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Enero 2023. (MODIFICAR)

Descripcion:

Eurocor D contiene Bisoprolol e Hidroclorotiazida, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo más un diurético.

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR®-D 2,5/6,25 contiene:
Bisoprolol Fumarato 2,5 mg
Hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, colorante FD&C azul N° (13%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, celulosa microcristalina PH 112 c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROCOR®-D 5/6,25 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, colorante FD&C azul N°2 (13%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, celulosa microcristalina PH 112 c.s.

Presentaciones:

Eurocor D 2,5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos
Eurocor D 5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular- Agentes betabloqueantes - Agentes betabloqueantes y tiazidas- Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.
Código ATC: C07B B07

Bisoprolol
Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta, que tiene una posición intermedia con respecto a la lipofilia e hidrofilia. Bisoprolol es un agente bloqueante altamente selectivo por receptores adrenérgicos beta1 debido a la

actividad simpaticomimética intrínseca y sin ninguna actividad relevante estabilizante de la membrana. Por bloqueo de los receptores beta cardiacos, bisoprolol disminuye las reacciones al efecto simpaticoadrenérgico. Esto conduce a una bajada de la frecuencia cardiaca y la contractilidad y por tanto la reducción en la demanda de oxigeno del miocardio.

Hidroclotiazida
Hidroclorotiazida es un derivado de la benzotiadiazina, que primeramente produce un aumento en la excreción de electrolitos y que secundariamente, incrementa el flujo urinario por ósmosis.
Hidroclorotiazida principalmente inhibe la absorción de sodio en el túbulo distal, en el que aproximadamente no más del 15% del sodio filtrado a través del glomérulo está disponible para ser excretado. El cloruro se excreta aproximadamente en la misma medida que el sodio.
Hidroclorotiazida conduce también al aumento en la excreción de potasio. Esto se determina principalmente por la secreción de potasio en el túbulo distal y en los tubos colectores (aumento del intercambio entre los iones sodio y potasio). El efecto salurético o diurético de hidroclorotiazida no está sustancialmente afectado por acidosis o alcalosis.
La tasa de filtración glomerular se reduce mínimamente al comienzo. La excreción del calcio a través de los riñones se reduce durante el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida, aunque eventualmente conduce a hipercalcemia.
Hidroclorotiazida tiene un efecto relajante del músculo liso vascular y reduce por lo tanto la resistencia periférica.
Hidroclorotiazida es prácticamente inefectiva en pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml). Hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético en pacientes con diabetes insípida sensible a ADH y renal.
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23 – 1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68 -4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muéstrelo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7 -2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0 – 4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg).

Propiedades farmacocinéticas
Bisoprolol
La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos con película de bisoprolol es aproximadamente 90%. Tras su administración, bisoprolol se absorbe casi completamente (> 90%) desde el tracto gastrointestinal. Esto conduce, junto con el extremadamente bajo efecto de primer paso en el hígado (< 10 %) a una biodisponibilidad absoluta del 88%. Bisoprolol puede tomarse tanto con el estómago vacío como con el desayuno sin alteración en la absorción o biodisponibilidad. Bisoprolol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La farmacocinética de bisoprolol no está afectada por cambios fisiopatológicos en proteínas plasmáticas tales como 1-glucoproteinas. Los picos en los niveles plasmáticos se miden normalmente de 1-3 horas después de la administración. Siendo solo una sustancia moderadamente lipófila y uniéndose a proteínas plasmáticas solo en bajo grado, bisoprolol tiene un volumen de distribución de 226 ± 11 l (x ± SEM).
Bisoprolol se elimina del organismo por dos rutas de aclaramiento iguales: 50% se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos y luego se excreta renalmente. El 50% restante se excreta inalterado a través de los riñones. Bisoprolol tiene una vida media de eliminación plasmática de 10-12 horas. En relación con la Cmax y el AUC de bisoprolol en el estado estacionario, la preparación combinada con hidroclorotiazida y la preparación en monoterapia son bioequivalentes.

Hidroclorotiazida
Tras la administración oral, hidroclorotiazida se absorbe del tracto gastrointestinal en aproximadamente el 80%. Su disponibilidad sistémica es 71 ± 15 %.
La unión de hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es del 64%; el volumen de distribución relativo es 0,5-1,1 l/kg.
En individuos sanos, la hidroclorotiazida se excreta en forma inalterada en más del 95% vía renal.
Cuando la función renal no está dañada, la vida media de eliminación se encuentra en 2,5 horas. Los picos en los niveles plasmáticos se miden normalmente después de 2-5 horas. Este periodo se incrementa en casos en que la función renal está dañada y permanece aproximadamente 20 horas en pacientes con insuficiencia renal

terminal.
El aclaramiento renal de hidroclorotiazida se reduce y la vida media de eliminación se prolonga en pacientes con insuficiencia cardiaca y/o renal. Lo mismo se aplica en ancianos, que también muestran un incremento en la Cmax.
El efecto diurético comienza entre 1-2 horas y dura, dependiendo de la dosis, de 10-12 horas; el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

Farmacocinética en grupos especiales

Insuficiencia hepática
Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética del bisoprolol en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con cirrosis hepática, la tasa de eliminación de bisoprolol es más variable y significativamente más lenta que en individuos sanos, con un rango de t1/2 de 8-22 h.
La combinación bisoprolol/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia de la función hepática o enfermedad hepática progresiva. Las tiazidas pueden alterar el desequilibrio de fluidos y electrolitos, lo que puede precipitar un coma hepático.

Insuficiencia renal
La exposición a bisoprolol se incrementó aproximadamente 2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 0,6 l/h) o anuria. En sujetos con aclaramiento de creatinina menor de 40 l/min, la semivida plasmática de bisoprolol fumarato se incrementa hasta 3 veces, comparado con sujetos sanos.
Las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida en pacientes con enfermedad renal se incrementan y se prolonga el t1/2. Pueden desarrollarse efectos acumulativos en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, las tiazidas pueden precipitar azoemia. El régimen de dosificación necesita ajustarse en función de la realización del aclaramiento individual.
Si la insuficiencia renal progresiva llega a ser aparente, debe interrumpirse la combinación bisoprolol/hidroclorotiazida.

Pacientes ancianos
La farmacocinética del bisoprolol es similar en jóvenes en comparación con pacientes ancianos que padecen hipertensión. En general no se observaron diferencias en cuanto a eficacia o seguridad entre estos pacientes y los pacientes jóvenes.

Niños
No hay datos farmacocinéticos en relación al uso de bisoprolol/hidroclorotiazida en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos sobre seguridad
Durante los test preclínicos estándar de toxicidad (test de toxicidad a largo plazo, mutagenicidad, genotoxicidad o carcinogenicidad), no se ha encontrado que bisoprolol e hidroclorotiazida sean dañinos en humanos. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis durante los estudios en animales tiene efectos tóxicos en la madre (ingesta de alimentos reducida y aumento de peso), y en el embrión y/o feto (aumento en el número de reabsorciones, reducción en el peso al nacer de la progenie, retraso en el desarrollo físico hasta el final de la lactancia). Sin embargo, tanto bisoprolol como hidroclorotiazida no tienen efectos teratogénicos. No se ha observado empeoramiento de la toxicidad cuando los dos principios activos se han administrado simultáneamente.

Indicaciones:

EUROCOR®-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida) está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

Posología y Administración:

Posología
Vía oral.
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Tratamiento inicial
El tratamiento antihipertensivo puede iniciarse con la dosis más baja de EUROCOR®-D, un comprimido de 2,5/6,25 mg una vez al día. Una titulación posterior (intervalos de 14 días) se puede llevar a cabo con comprimidos de EUROCOR®-D hasta la dosis máxima recomendada 20/12,5 mg (dos comprimidos 10/6,25 mg) una vez al día, según corresponda.

Población pediátrica
No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Bisoprolol/ Hidroclorotiazida en niños de 0 a 18 años por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Forma de administración
Los comprimidos recubiertos tienen que tomarse a la hora del desayuno. Tienen que tragarse enteros con un poco de líquido y no masticarlos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos u otras tiazidas, sulfonamidas, o a alguno de los excipientes.
* Insuficiencia cardiaca aguda o durante la insuficiencia cardiaca descompensada que requiera tratamiento inotrópico intravenoso.
* Shock cardiogénico.
* Bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado (sin un marcapasos).
* Síndrome del seno enfermo.
* Bloqueo sinoatrial.
* Bradicardia con menos de 60 latidos por minuto antes del inicio del tratamiento.
* Asma bronquial grave o disfunción pulmonar obstructiva crónica grave.
* Estados tardíos de enfermedad vascular periférica o síndrome de Raynaud.
* Feocromocitoma no tratado.
* Acidosis metabólica.
* Insuficiencia renal grave con oliguria o anuria (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y/o creatinina sérica mayor de 1,8 mg/100 ml).).
* Glomerulonefritis aguda.
* Coma y precoma hepático.
* Hipopotasemia resistente a tratamiento.
* Hiponatremia grave
* Hipercalcemia.
* Gota.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo con la combinación de fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida.

Mutagénesis: El potencial mutagénico de la combinación de bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida fue evaluado en los estudios de mutagenicidad microbiana (Ames), el punto de mutación cromosómica y ensayos de aberración en células V79 de hámster chino, y la prueba de micronúcleos en ratones. No hubo evidencia de potencial mutagénico en estos estudios in vitro y ensayos in vivo.

Deterioro de la Fertilidad: Los estudios de reproducción en ratas no mostraron ninguna alteración de la fertilidad con la dosis de combinación de bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida que contienen hasta 30 mg/kg/día de bisoprolol fumarato en combinación con 75 mg/kg/día de hidroclorotiazida.

Reacciones Adversas:

Lista de reacciones adversas:
Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):
Frecuencia no conocida: cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Raras leucopenia, trombocitopenia
Muy raras agranulocitosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes hiperglucemia e hiperuricemia, desequilibrio de fluidos y electrolitos (en particular hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia así como hipercalcemia), acidosis metabólica
Poco frecuentes pérdida de apetito
Muy raros alcalosis metabólica

Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes depresión, trastornos del sueño
Raras pesadillas, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes mareos*, cefalea*

Trastornos oculares:
Raras flujo lagrimal reducido (debe tenerse en cuenta en pacientes que usan lentes de contacto), trastornos visuales
Muy raras conjuntivitis
Frecuencia no conocida derrame coroideo miopatía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto:
Raras trastornos auditivos

Trastornos cardiacos y vasculares:
Poco frecuentes bradicardia, trastornos en la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
Muy raras dolor en el pecho

Trastornos vasculares:
Frecuentes sensación de frío ó adormecimiento en las extremidades
Poco frecuentes hipotensión ortostática
Raras síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Raras rinitis alérgica
Muy raras síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
Frecuencia no conocida enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
Poco frecuentes dolor abdominal, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:
Raras hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raras reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubor, eritema, fotosensibilización, púrpura, urticaria y angioedema)
Muy raras los betabloqueantes pueden inducir o empeorar la psoriasis o inducir una erupción tipo psoriasis, alopecia o lupus eritematoso cutáneo

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y huesos:
Poco frecuentes debilidad muscular y calambres

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Raras disfunción eréctil

Trastornos generales:
Frecuentes fatiga*
Poco frecuentes astenia
Muy raras dolor en el pecho

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol, glucosuria
Poco frecuentes: aumento de amilasa, aumento reversible de la creatinina sérica y urea
Raras: aumento de las enzimas hepáticos (ASAT, ALAT)

*Estos síntomas aparecen en particular al inicio del tratamiento. Son generalmente leves y normalmente desaparecen en 1-2 semanas.

Nota destacada:
Signos clínicos de hipopotasemia: fatiga, agotamiento, debilidad muscular, parestesia, paresia, apatía, adinamia de los músculos lisos acompañado de estreñimiento, meteorismo o arritmia cardiaca, íleo paralítico, consciencia dañada, coma y cambios en el electrocardiograma.

Descripción de determinadas reacciones adversas:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas de medicamentos tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con bisoprolol no de ser retirado bruscamente a menos que esté claramente indicado, dado que la retirada brusca de bisoprolol puede conducir a un deterioro agudo de la condición del paciente, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica.
Particularmente, en los siguientes casos se requiere una estrecha monitorización médica:
* Insuficiencia cardiaca (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable concomitante, debe iniciarse un tratamiento sólo con bisoprolol siguiendo una fase de ajuste de la dosis recomendada).
* Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de vías aéreas).
- Anestesia general: En los pacientes sometidos a anestesia general los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período post- operatorio. Actualmente se recomienda que el mantenimiento de los beta-bloqueantes continúe en el peri-operatorio. El anestesista deber ser advertido del uso del beta-bloqueante debido a las potenciales interacciones con otros medicamentos, resultando en bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento con beta-bloqueantes antes de la cirugía, debe hacerse poco a poco y terminar alrededor de 48 horas antes de la anestesia.
* Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglucemia pueden enmascararse.
* Ayuno estricto.

* Terapia de desensibilización en curso: al igual que con otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede incrementar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la severidad de la reacciones anafilácticas. Esto también aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con adrenalina no siempre puede producir el efecto terapéutico deseado.
* Bloqueo AV de primer grado.
* Angina de Prinzmetal; se han observado casos de vasoespasmo coronario. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se pueden exluir completamente ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal.
* Enfermedad vascular periférica (puede aparecer intensificación de las dolencias particularmente al inicio de la terapia).
* Hipovolemia.
* Disfunción hepática.

Aunque los bloqueantes cardioselectivos beta-1 pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, como ocurre con todos los beta-bloqueantes, éstos deber evitarse en pacientes con trastornos obstructivos del tracto respiratorio, a menos que existan razones clínicas convincentes para hacerlo. Cuando existan tales razones, bisoprolol/hidroclorotiazida puede utilizarse con precaución. En asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden producir síntomas, debe administrarse concomitantemente una terapia broncodilatadora. Ocasionalmente, puede aparecer un aumento en la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, y por lo tanto debe incrementarse la dosis de estimulantes beta.-2

Toxicidad respiratoria aguda
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Alteración del equilibrio de electrolitos y fluidos
Debido al componente hidroclorotiazida, la administración continuada y a largo plazo de bisoprolol/hidroclorotiazida puede conducir a un desequilibrio electrolítico y de fluidos, en particular hipopotasemia e hiponatremia, así como hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia.
La hipopotasemia facilita el desarrollo de arritmia grave y en algunos casos se prolongue a torsades de pointes letales.
La acidosis metabólica puede empeorar como resultado de un desequilibrio de fluidos y de electrolitos.
Es imperativo en ancianos un estricto cumplimiento de todas las contraindicaciones. Los pacientes ancianos deben empezar con una dosis baja con estrecho control.
En pacientes con hiperuricemia, puede incrementarse el riesgo de ataques de gota. Debe ajustarse la posología en función de las concentraciones de ácido úrico plasmáticos.
Se han notificado casos de colecistitis aguda en pacientes con colelitiasis.

Durante el tratamiento a largo plazo con bisoprolol/hidroclorotiazida, deben monitorizarse regularmente los electrolitos séricos (en particular potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos), ácido úrico y glucosa en sangre.
Durante el tratamiento con bisoprolol/hidroclorotiazida los pacientes deben tener cuidado de tomar suficientes líquidos y tomar alimentos ricos en potasio (ej.: plátanos, verduras, frutos secos), debido al incremento de la pérdida de potasio. La pérdida de potasio puede reducirse o prevenirse mediante el tratamiento simultáneo con diuréticos ahorradores de potasio.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado
Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y y generalmente ocurren a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

Fotosensibilidad
Se han notificado reacciones de fotosensiblidad con diuréticos tiazídicos. Si se producen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a lámparas artificiales de luz UVA. En casos severos puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Cáncer de piel no-melanoma
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.
Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben tratarse con betabloqueantes (ej.:bisoprolol) tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.
En pacientes con feocromocitoma, los betabloqueantes (ej.: bisoprolol) no deben administrarse hasta después del bloqueo del alfa-receptor.
El tratamiento con betabloqueantes (ej.: bisoprolol) puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.
Bisoprolol puede reducir el lagrimeo. Los usuarios de lentes de contacto deben saberlo.
Los atletas en competición deben saber que este medicamento contiene un agente que puede dar una reacción positiva en los análisis de dopaje.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Información general:
Hay que considerar que ciertos medicamentos pueden estar influidos como consecuencia de los niveles alterados de potasio sérico.

Combinaciones no recomendadas
Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y tipo diltiazem: influencia negativa en la contractilidad y en la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con tratamiento betabloqueante puede conducir a hipotensión grave y bloqueo atrioventricular.
Agentes antihipertensivos de acción central (p.e., clonidina, alfa-metildopda, reserpina, moxonidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede conducir a la reducción de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco y en una vasodilatación. La retirada brusca, especialmente si se produce antes de la interrupción de los betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote“.
Litio: Bisoprolol/Hidroclorotiazida puede intensificar los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio mediante reducción en la excreción de litio.

Combinaciones que deben usarse con precaución
Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina (ej.: nifedipino, amlodipino): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de un mayor deterioro de la función de bombeo ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.
El uso concomitante con otros medicamentos antihipertensivos o con otros medicamentos con potencial de disminuir la presión arterial puede incrementar el riesgo de hipotensión.
Inhibidores de la ECA (ej.: captopril, enalapril), antagonistas de la angiotensina II: riesgo de caída significativa de la presión arterial y/o insuficiencia aguda renal durante la iniciación del tratamiento con un inhibidor de la ECA en pacientes con depleción de sodio preexistente (particularmente en pacientes con estenosis de la arteria renal). Si anteriormente al tratamiento diurético se ha producido depleción de sodio, o bien interrumpe el diurético 3 días antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la ECA o inicia el tratamiento con inhibidor de la ECA con una dosis baja.
Agentes antiarrítmicos de clase I (ej.: disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): puede intensificarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular y el efecto inotrópico negativo.
Agentes antiarritmicos de clase III (ej.: amiodarona): puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular.
Ciertos agentes antiarritmicos pueden desencadenar torsades de pointes: sustancias de clase IA (quinidina,

disopiramida) y sustancias clase III (ej.: amiodarona y sotalol). La hipopotasemia puede facilitar la aparición de torsades de pointes y por tanto debe evitarse y, si es necesario, corregirse. El intervalo QT debe monitorizarse. En caso de torsades de pointes, no administrar agentes antiarrítmicos (tratamiento con marcapasos).
Medicamentos no antiarrítmicos que pueden inducir torsades de pontes: astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfendadina y vincamina. En caso de hipopotasemia (que puede facilitar la aparición de torsades de pointes), se tienen que utilizar medicamentos que no inducen torsades de pointes.
Agentes parasimpáticomiméticos (incluyendo tacrina): posible prolongación en el tiempo de conducción AV y del riesgo de bradicardia.
Beta-bloqueantes tópicos (p.e., colirios para el tratamiento del glaucoma), pueden sumarse a los efectos sistémicos de bisoprolol.

La insulina y agentes antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucémico. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los signos de hipoglucemia.
Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja e incremento del riesgo de hipotensión. El bloqueo continuado de receptores beta reduce el riesgo de arritmia durante la inducción de la anestesia y la intubación. El anestesista debe ser informado de cualquier tratamiento con betabloqueantes (ej.: bisoprolol).
Glucósidos digitálicos: prolongación en el tiempo de conducción atrioventricular, reducción de la frecuencia cardiaca. Si se produce hipopotasemia y/o hipomagnesemia durante el tratamiento con Bisoprolol/Hidroclorotiazida, el miocardio puede ser más sensible a glucósidos cardiacos y como resultado pueden intensificarse sus efectos y reacciones adversas.
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): AINEs pueden reducir el efecto hipotensivo. Adicionalmente, el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes que desarrollan hipovolemia puede conducir a insuficiencia renal aguda.
Derivados de ergotamina: aumento de las alteraciones de la circulación sanguínea periférica.
Beta-simpaticomiméticos: la combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos medicamentos. Pueden ser necesarias dosis más altas de adrenalina para el tratamiento de reacciones alérgicas.
Agentes simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa adrenérgicos (ej.: adrenalina, noradrenalina): la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial y claudicación intermitente exacerbada. Se consideran que estas interacciones son más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Puede requerirse una dosis mayor de adrenalina.
Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazina: efecto antihipertensivo intensificado.
Puede reducirse el efecto de los agentes reductores del ácido úrico en la administración concomitante con Bisoprolol/Hidroclorotiazida.
El uso concomitante de bisoprolol/ hidroclorotiazida con glucocorticoides, ACTH, furosemida, laxantes anfotericina B o carbenoxolona, pueden conducir a un incremento en la pérdida de potasio.
Agentes citostáticos (ej.: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato): se espera aumento en la toxicidad de la médula ósea.
Colestiramina, colestipol: reduce la absorción del componente hidroclorotiazida en Bisoprolol/Hidroclorotiazida.
Metildopa: se han notificado casos aislados de hemólisis como resultado de la formación de anticuerpos a hidroclorotiazida.

Combinaciones que deben ser consideradas
Mefloquina: riesgo aumentado de bradicardia.
Corticosteroides: reducen el efecto antihipertensivo.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (excepto inhibidores de MAO B): incremento en el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes y también el riesgo de crisis hipertensiva.
Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: efecto antihipertensivo reducido. Cuando se administra a dosis altas, puede intensificarse el efecto tóxico de los salicilatos en el SNC.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Bisoprolol/Hidroclorotiazida no tiene un efecto insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En un estudio en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, el bisoprolol no alteró la capacidad para conducir. Sin embargo, la capacidad para conducir un vehículo o utilizar maquinaria puede verse afectada debido a la variabilidad individual en la reacción al medicamento. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento y en cambios en el tratamiento así como en conjunción con alcohol.

Embarazo y Lactancia:

Bisoprolol
Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/neonato. En general, los agentes bloqueantes de receptores B-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse reacciones adversas (p. ej. hipoglucemia, bradicardia) en el y en el neonato. Si el tratamiento con bloqueantes B-adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

Hidroclorotiazida
Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.
Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar daños fetales y neonatales como ictericia, alteración en el balance electrolítico y trombocitopenia.
No debe utilizarse hidroclorotiazida para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placental, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.
No debe utilizarse hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en aquellas situaciones donde no puede ser utilizado otro tratamiento.
El uso de bisoprolol/hidroclorotiazdia no está recomendado durante el embarazo porque contiene un diurético tiazídico.

Lactancia
El bisoprolol puede excretarse en la leche materna. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas que causan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche.
No se recomienda el uso de Bisoprolol/Hidroclorotiazida en mujeres lactantes.

Fertilidad
No se dispone de datos sobre el uso del medicamento combinado y su efecto sobre la fertilidad en humanos.
Bisoprolol e hidroclorotiazida no mostraron efectos sobre la fertilidad en estudios con animales.

Interacciones:

El litio tiene un efecto cardiotóxico y neurotóxico. Este efecto puede intensificarse a través de la hidroclorotiazida ya que puede conducir a una reducción de la excreción del litio.

Eurocor-D puede potenciar la acción de otros agentes antihipertensivos usados concomitantemente. Eurocor-D no se debe combinar con otros beta-bloqueadores. Los pacientes que reciben fármacos que reducen las catecolaminas, tales como reserpina o guanetidina se deben supervisar de cerca debido a la acción de bloqueo beta-adrenérgica adicionada de bisoprolol fumarato puede producir un descenso excesivo de actividad simpática. En pacientes que reciben terapia concomitante con clonidina, si la terapia se interrumpe, se sugiere que Eurocor-D sea interrumpido por varios días antes del retiro de clonidina.

Eurocor-D debe usarse con precaución cuando depresores del miocardio o inhibidores de la conducción AV, tales como determinados antagonistas de calcio (en particular de la clase de fenilalquilamina [verapamilo] y benzotiazepina [diltiazem]), o agentes antiarrítmicos, tales como disopiramida, se utilizan al mismo tiempo.

Tanto los glucósidos digitálicos y betabloqueadores enlentecen la conducción atrioventricular y la velocidad cardiaca decrece. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia.

Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs): En algunos pacientes, la administración de un agente antiinflamatorio no esteroidal puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administren de forma concomitante Eurocor-D y antiinflamatorios no esteroidales, se deberá observar estrictamente al paciente con el fin de determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

Interacciones con los análisis de laboratorio: Sobre la base de informes de diuréticos tiazídicos, Eurocor-D puede disminuir los niveles séricos de yodo ligado a proteínas sin signos de trastorno tiroideos.

Debido a que contiene un diurético tiazídico, deberá discontinuarse la administración de Eurocor-D antes de realizar determinaciones de la función paratiroidea.

Sobredosificación:

Síntomas
Los signos de sobredosis más comunes esperados por sobredosis de un beta-bloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda, hipoglucemia y trastornos de la conducción en el ECG. Hay una amplia variación entre individuos en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardiaca son probablemente más sensibles.
El cuadro clínico por sobredosis aguda o crónica de hidroclorotiazida se caracteriza por el grado de pérdida de fluidos y electrolitos. Los signos más frecuentes son mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión hipopotasemia.

Tratamiento
En general, si se produce una sobredosis, se recomienda la interrupción de bisoprolol/hidroclorotiazida y un tratamiento sintomático.
Los datos limitados sugieren que bisoprolol no es dializable. El grado en que bisoprolol es eliminado por hemodiálisis no ha sido establecido.
La bradicardia derivada de una sobredosis se trata con atropina (1-2 mg por vía intravenosa), isoprenalina o temporalmente con un marcapasos. La disminución de la presión arterial se trata con líquidos intravenosos y, si es necesario, con vasopresores como las catecolaminas.
Los broncoespasmos pueden tratarse con teofilina, derivados de la teofilina o medicamentos beta-simpaticomiméticos.
Si ha transcurrido poco tiempo (0-2 h) desde la sobredosis, se administra carbón activo al paciente y puede considerarse la posibilidad de realizar un lavado gástrico. Hay que vigilar la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y el equilibrio de electrolitos y glucosa.

Almacenaje:

Condición de Almacenamiento
- No dejar al alcance de los niños.
- Almacenar a no más de 30°C.
- Mantener en su envase original.
- No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
- No recomiende este medicamento a otra persona.

EUROGESIC

Analgésico / Antipirético / Antiinflamatorio no esteroidal



Descripcion:

EUROGESIC contiene naproxeno, un analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroidal

Composición:

Cada comprimido de EUROGESIC Adulto contiene:
Naproxeno sódico: 275 mg
Excipientes c.s.

Cada ml de suspensión oral de EUROGESIC Infantil contiene:
Naproxeno sódico: 25 mg
Excipientes c.s.

Cada supositorio de EUROGESIC Infantil contiene:
Naproxeno sódico: 50 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 10 comprimidos recubiertos
Supositorios: Envase con 6 supositorios
Suspensión oral: Envase con 60 ml

Propiedades Farmacológicas:

Naproxeno sódico es un agente analgésico antinflamatorio no esteroidal, no narcótico, con marcadas propiedades antipiréticas. Naproxeno no es depresor del SNC y no induce metabolismo enzimático. Es rápida y completamente absorbido desde el intestino luego de su administración oral.

Indicaciones:

Como analgésico y antiinflamatorio en procesos inflamatorios y dolorosos, crónicos y agudos de tejidos blandos y músculo esquelético. Como analgésico y antiinflamatorio en bursitis, tendinitis, sinovitis, tenosinovitis y lumbago. Para acción analgésica después de torceduras, esguinces, manipulaciones ortopédicas, extracciones dentales y cirugía. Para relajación uterina y analgésico en el post parto para la madre que no amamanta. Como analgésico en dismenorrea y luego de inserción de DIU. Como analgésico antiinflamatorio en artritis reumatoidea, osteoartritis (artritis degenerativa), espondilitis anquilosante y gota.

Posología y Administración:

Adultos:
2 comprimidos de 275 mg como dosis inicial y luego 1 comprimido cada 6 a 8 horas.

Niños:
Mayores de 6 años: 4 ml de suspensión cada 8 hrs.
Menores de 6 años: 1 supositorio pediátrico ó 2 ml de suspensión cada 8 hrs.

En artritis reumatoide juvenil:
10 mg/kg/día dividida cada 12 horas.

Contraindicaciones:

Embarazadas, lactantes y en los casos de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico u otros AINE (posibilidad de hipersensibilidad cruzada).

Reacciones Adversas:

Puede interferir en la agregación plaquetaria, dolor epigástrico, náuseas, malestar abdominal, cefalea, vértigo.

Precauciones y Advertencias:

Como EUROGESIC tiene alta afinidad por proteínas, puede desplazar a otros fármacos; por lo tanto, se debe tener precaución en terapias con anticoagulantes, hidantoína, warfarina, hipoglicemiantes orales, etcétera. Administrar bajo supervisión médica a pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal. En pacientes con enfermedad gastrointestinal.

Interacciones:

Por su gran capacidad de unirse a proteínas, debe ser monitoreado el uso concomitante con hidantoinas. Administrar con precaución en conjunto con betabloqueadores como el propanolol, probenecid y metotrexate. Se recomienda precaución con anticoagulantes o sulfonilureas.

Sobredosificación:

Una dosis significativa puede provocar mareos, indigestión, náuseas y vómitos.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

EUROGESIC FORTE

Analgésico / Antipirético / Antiinflamatorio no esteroidal



Descripcion:

Eurogesic Forte contiene naproxeno, un analgésico, antipirético, antiinflamatorio no esteroidal

Composición:

Cada comprimido contiene:
Naproxeno sódico: 550 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Naproxeno sódico es un agente analgésico antiinflamatorio no esteroidal, no narcótico, con marcadas propiedades antipiréticas. Naproxeno no es depresor del SNC y no induce metabolismo enzimático. Es rápida y completamente absorbido desde el intestino luego se su administración oral.

Indicaciones:

Como analgésico y antiinflamatorio en procesos inflamatorios y dolorosos, crónicos y agudos de tejidos blandos y músculo esquelético.
Como analgésico y antiinflamatorio en bursitis, tendinitis, sinovitis, tenosinovitis y lumbago.
Como acción analgésica después de torceduras, esguinces, manípulaciones ortopédicas, extracciones dentales y cirugía. Para relajación uterina y analgésico en el post parto para la madre que no amamanta.
Como analgésico en dismenorrea y luego de inseción de DIU.
Como analgésico antiinflamatorio en artritis reumatoídea, osteoartritis (artritis degenerativa), espondilitis anquilosante y gota.

Posología y Administración:

La dosis usual es de 1 a 2 comprimidos cada 12 horas, llegando a un máximo de 3 comprimidos al día por no más de 2 semanas.

Contraindicaciones:

Embarazadas, lactantes y en los casos de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico u otros AINE (posibilidad de hipersensibilidad cruzada).

Reacciones Adversas:

Puede interferir en la agregación plaquetaria, puede producir dolor epigástrico, náuseas, malestar abdominal, cefalea, vértigo.

Precauciones y Advertencias:

Como EUROGESIC tiene alta afinidad por proteínas, puede desplazar a otros fármacos; por lo tanto, se debe tener precaución en terapias con anticoagulantes, hidantoínas, warfarina, hipoglicemiantes orales, etc. Administrar bajo supervisión médica a pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal. En pacientes con enfermedad gastrointestinal.

Interacciones:

Por su gran capacidad de unirse a proteínas, debe ser monitoreado el uso concomitante con hidantoínas. Administrar con precaución en conjunto con betabloqueadores como propanolol; precaución junto a probenecid, metotrexato. Se recomienda precaución con anticoagulantes o sulfonilureas.

Sobredosificación:

Una dosis significativa puede provocar mareos, indigestión, náuseas y vómitos.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C, protegido de la luz y la humedad.

EUROGREL

Antitrombótico



Descripcion:

Eurogrel contiene clopidogrel, un inhibidor de la agregación plaquetaria

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Clopidogrel 75 mg
Excipientes: croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, behenato de glicerilo, hiprolosa, estearato de magnesio, colorante FD&C amarillo N°5 (36%) laca alumínica, colorante FD&C amarillo N°6 (40%) laca alumínica, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000, lactosa monohidrato c.s.

Presentaciones:

Envase con 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Clopidogrel es un profármaco que debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar a su metabolito activo, el cual inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. El promedio de los niveles plasmáticos de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/mL después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución: Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible in vitro a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). In vitro, la unión no es saturable para un amplio rango de concentraciones.

Biotransformación: Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. El fármaco se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por estearasas, que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otra mediada por citocromos P450. Clopidogrel se metaboliza al intermediario 2-oxo clopidogrel. Posteriormente el metabolismo de 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. El metabolito activo se forma mayoritariamente

por el CYP2C19 con contribución de varias enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. La Cmáx del metabolito activo es duplicada luego de una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La Cmáx aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación: Tras una dosis oral de clopidogrel, aproximadamente el 50% se excreta por la orina y aproximadamente el 46% por vía fecal, en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas.

Farmacogenética:
CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermediario 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19.
El alelo CYP2C19*1 conlleva a un metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%).
Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% en caucásicos, el 4% en negros y el 14% en chinos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 mL/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos, sin embargo la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos, a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. La tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

Raza: La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios, varía en función de la raza/etnia.

Población pediátrica: Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

Indicaciones:

EUROGREL está indicado en adultos para la prevención secundaria de los siguientes eventos aterotrombóticos:

Infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebro vascular isquémico reciente o enfermedad arterial periférica establecida. Para pacientes con las patologías descritas, clopidogrel ha demostrado que reduce la tasa de un parámetro combinado de nuevo infarto cerebral isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otras muertes vasculares.

Síndrome coronario agudo:
• En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin cambio en onda Q) incluyendo a pacientes que han estado manejados medicamente y aquellos que han sido manejados con una intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o cirugía de by-pass arterial coronario.

• En pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), en pacientes tratados médicamente, elegibles para terapia trombolítica.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se ha demostrado que EUROGREL disminuye la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de eventos finales combinados de muerte, re-infarto e ictus.

EUROGREL está indicado en adultos para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación auricular: En pacientes con fibrilación auricular (FA) que tienen al menos un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y que el uso de AVK no es apropiado.

Clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, inclusive accidente cerebrovascular.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Puede administrarse con o sin alimentos.

Dosis usual adultos: Infarto reciente del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico reciente o enfermedad arterial periférica establecida. La dosis recomendada de EUROGREL comprimidos recubiertos es de 75 mg una vez al día.

Síndrome coronario agudo:
• Para los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable/IM sin onda Q), el tratamiento con EUROGREL debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg, seguida luego por la administración de 75 mg una vez al día. El ácido acetilsalicílico (75 mg- 325 mg una vez al día) debe iniciarse y continuarse en combinación con EUROGREL.
• Para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de EUROGREL es de 75 mg una vez al día, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) con o sin trombolíticos. EUROGREL puede iniciarse con o sin una dosis de carga.

Fibrilación auricular:
Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg. Debe iniciarse AAS (75-100 mg) y continuarse en combinación con clopidogrel.

Si se olvida una dosis:
- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
- Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

Clopidogrel no debe ser administrado en pacientes con: Hemorragia patológica activa, tal como hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica. Insuficiencia hepática severa.

Carcinogenesis:

No se observó ningún efecto sobre las enzimas metabólicas hepáticas en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones y a ratas a dosis de hasta 77 mg/kg/día, lo que representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día.

Clopidogrel en diferentes estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo no mostró actividad genotóxica.

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos ni de las hembras y que no posee efecto teratógeno en ratas ni en conejos. Cuando se administró a ratas en período de

lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos han mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche.

Reacciones Adversas:

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada, en la que se informó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

A continuación se incluyen las reacciones adversas observadas durante estudios clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.
Raras: Neutropenia, incluyendo neutropenia grave.
Muy raras: Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia.

Trastornos cardiacos:
Frecuencia no conocida: Síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel.

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).

Trastornos psiquiátricos:
Muy Raras: Confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuente: Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo.
Muy Raras: Alteración del gusto.

Trastornos oculares:
Poco frecuente: Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana).

Trastornos del oído y del laberinto:
Raras: Vértigo.

Trastornos vasculares:
Muy frecuente: Hematomas.
Muy raras: Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:
Muy frecuente: Epistaxis.
Muy raras: Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuente: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Frecuente: Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
Rara: Hemorragia retroperitoneal.
Muy raras: Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy frecuente: Hematomas.
Frecuente: Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura).
Muy raras: Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.

Trastornos del sistema reproductivo y la mama:
Raras: Ginecomastia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Muy raras: Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), mialgias, artralgia, artritis.
Trastornos renales y urinarios:
Frecuente: Hematuria.
Muy raras: Glomerulopatía, aumento de los niveles de creatinina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuente: Sangrado en el lugar de inyección.
Muy raras: Fiebre.

Exploraciones complementarias:
Frecuente: Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

Precauciones y Advertencias:

Hemorragia y trastornos hematológicos:
Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado de hemorragia, debido a traumatismo por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la COX-2, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia tales como pentoxifilina. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento, tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía en general. Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT):
Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombocitopénica trombótica tras la administración de clopidogrel.

Hemofilia adquirida:
Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados, tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

Infarto cerebral isquémico reciente:
Debido a la falta de datos, no se puede recomendar la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

Citocromo P450 (CYP2C19):
En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad al metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria.

Sustratos del CYP2C8:
Se requiere precaución en pacientes tratados de forma concomitante con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8.

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:
Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas, debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre estos. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrarlo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia: Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Interacciones:

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:

Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.

Anticoagulantes orales: No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución.

Heparina: La administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina, ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. La administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución.

Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs): La administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Inhibidores del CYP2C19: Se recomienda como precaución no utilizar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.
Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 se incluyen, omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: La administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p.ej., repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):
El uso de un inhibidor de la bomba de protones con clopidogrel puede disminuir la capacidad de clopidogrel de inhibir la agregación plaquetaria. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol. Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.
No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los antagonistas H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros medicamentos:
No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

Datos obtenidos en estudio indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Sobredosificación:

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, complicaciones hemorrágicas.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del fármaco.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

EUROMICINA

Antibiótico



Descripcion:

EUROMICINA contiene claritromicina, un antibiótico macrólido semisintético estable en medio ácido y que, por lo tanto, se puede usar por vía oral.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Claritromicina: 500 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión de euromicina gránulos para suspensión oral con solvente contiene:
Claritromicina: 250 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Euromicina comprimidos 500 mg: Envase con 14 y 20 comprimidos recubiertos
Euromicina suspensión oral 250 mg: Envase de 80 ml

Propiedades Farmacológicas:

Claritromicina es una antibiótico macrólido, semi-sintético, con mejor perfil farmacocinético y mejor tolerabilidad que la eritromicina.

Ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a la subunidad 50S ribosomal de los microorganismos susceptibles resultando en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Claritromicina es activo in vitro contra una variedad de microorganismos aerobios y anaerobios gran positivos y gran negativos, así como contra la mayoría de los microorganismos complejo *Mycobacterium avium* (MAC).

Además, el metabolito 14-hidroxi-claritromicina también posee actividad antimicrobiana clínicamente significativa. El 14-hidroxi-claritromicina es dos veces más activo frente a *Haemophilus influenzae* en comparación al compuesto original. Sin embargo, contra el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) el 14-hidroxi-claritromicina es 4 a 7 veces menos activo que claritromicina. La importancia clínica de este hallazgo se desconoce.

Claritromicina ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos tanto in vitro como in vivo:

- Microorganismos Aerobios Gram-positivos: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes.*

- Microorganismos Aerobios Gram-negativos: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis.*

- Otros microorganismos: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.*

- Micobacterias: *Mycobacterium avium complex (MAC) que consiste en Mycobacterium intracellulare y Mycobacterium avium.*

La producción de beta-lactamasas por parte del microorganismo no debería afectar la actividad de claritromicina. La mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a meticilina y oxacilina son resistentes a la claritromicina.

La terapia combinada de claritromicina con omeprazol y/o amoxicilina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de Helicobacter pylori in vitro e in vivo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Claritromicina inhibe la síntesis proteica en organismos susceptibles; penetrando la pared celular y uniéndose a las sub-unidades ribosomales 50S de la bacteria, produciéndose la inhibición de la translocación del ARN de transferencia y la consiguiente inhibición de la síntesis de proteínas. El sitio de acción de la claritromicina parece ser el mismo que de eritromicina, clindamicina, lincomicina, y cloranfenicol.

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción:
Claritromicina se absorbe rápidamente, desde el tracto gastrointestinal. Claritromicina es estable a pH ácido, posee una biodisponibilidad del orden del 50%, debido al extenso metabolismo hepático de primer paso que sufre. Los efectos de los alimentos sobre la absorción de claritromicina son mínimos.

En Pacientes con ayuno las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron dentro de las 2 a 3 horas posteriores a la administración oral. Las concentraciones plasmáticas al estado de equilibrio de claritromicina (entre 1 a 4 mg / mL) se alcanzan a los 3 días de haber iniciado el tratamiento.

Distribución
Claritromicina posee una unión a proteínas plasmáticas entre un 42% y un 50%, posee una amplia distribución a numerosos tejidos del organismo entre ellos, el tejido gástrico, pulmón, oído medio, próstata, esputo; tejidos en general, a excepción del sistema nervioso central en donde apenas se pueden apreciar concentraciones de claritromicina. El volumen de distribución es de 243 a 266 litros, mientras que el metabolito activo, el 14-hidroxi-Claritromicina, posee un volumen de distribución de 304 a 309 litros.

Claritromicina se acumula en tejido pulmonar con concentraciones que son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas en el plasma. También se acumula en los leucocitos con concentraciones de alrededor de 9 veces superiores a las alcanzadas en el plasma, lo que hace que el fármaco sea especialmente eficaz contra patógenos intracelulares como *Legionella pneumophila y Staphylococcus aureus.*

Metabolismo:
El metabolismo de claritromicina es principalmente hepático, dando lugar al metabolito activo 14-hidroxi-Claritromicina, el cual realiza un efecto sinérgico con el compuesto original. Posee un tiempo de vida media de 3 a 7 horas, mientras que el metabolito activo posee un tiempo de vida media de 5 a 9 horas.

Excreción:
La eliminación renal es del orden del 20% al 40%, claritromicina posee un clearance renal de 114 a 203 mL / min. La medida en que la claritromicina se excreta en la orina depende de la dosis y la formulación. A dosis más altas (1200 mg versus 250 mg), el clearance renal disminuye, en base a esta evidencia se sugiere que el metabolismo puede ser saturable a dosis más altas. Solo una pequeña cantidad de la dosis original se excreta por las heces o la bilis.

Poblaciones especiales:
Las concentraciones de claritromicina al estado de equilibrio en pacientes con insuficiencia hepática no difieren de las concentraciones exhibidas por sujetos sanos, sin embargo, la concentración del metabolito activo fue más baja en los sujetos con insuficiencia hepática. La menor formación del metabolito de claritromicina fue, al menos,

parcialmente compensada por un aumento del clearance renal de claritromicina en los sujetos con insuficiencia hepática. La farmacocinética de claritromicina también se ve alterada en pacientes con función renal alterada.

Indicaciones:

Claritromicina esta indicado para el tratamiento de las infecciones producidas por organismos sensibles. Estas infecciones incluyen:

- Infección del tracto respiratorio bajo.
- Infecciones del tracto respiratorio alto.
- infecciones de la piel y tejido subcutáneo.
- Infecciones causadas o diseminadas por *Mycobacterium avium o intracellulare.*
- Infecciones localizadas debido a *Mycobacterium fortuitum* o *mycobacterium kanassi.*
- Indicado junto con Amoxicilina y omeprazol para el tratamiento de la erradicación de *Helicobacter pylori,* con el resultado de la disminución de la recurrencia de ulcera duodenal.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
La dosis usual de EUROMICINA es de 250 mg cada 12 horas o 1 comprimido de 500 mg 1 vez al día. En el caso de infecciones más graves: 500 mg cada 12 horas. En ambos casos la duración del tratamiento va entre los 7 y los 14 días.

En el caso de los pacientes con falla renal (clearance de creatinina de 30 mL/min o inferior) la dosis de claritromicina debe ser reducida a la mitad.

La dosificación inicial recomendada en pacientes adultos con infecciones por micobacterias es de 500 mg cada 12 horas conjuntamente con otros agentes antimicobacterianos.

En infecciones diseminadas o localizadas por *M. avium, M. incellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. cansasii* la dosis recomendada en adultos es de 2 g/día dividido en dos tomas, estas dosis puede ser incrementada hasta 4 g/día si se observa respuesta, o reducida a 1 g/día si se presenta intolerancia.

Pacientes con úlcera gástrica o duodenal asociada a *Helicobacter pylori*:
La dosis recomendada de claritromicina para la erradicación de la bacteria Helicobacter pylori es de 500 mg dos o tres veces al día, en asociación con omeprazol y otro antibiótico, durante 7 a 14 días.

Dosis pediátrica usual:
La dosis usual pediátrica en mayores de 6 años es de 7,5 mg/Kg EUROMICINA suspensión cada 12 horas por 10 días, en caso infecciones severas se puede llegar a administrar 500 mg cada 12 horas por 10 días.

Contraindicaciones:

Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a algún antibiótico macrólido o a cualquier componente de la fórmula.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, disopiramida y quinidina. Dicha asociación podría aumentar el riesgo de una prolongación del intervalo QT y la probabilidad de provocar arritmias cardíacas graves tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsade de pointes”.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina y dihidroergotamina.

Carcinogenesis:

Las siguientes pruebas de mutagénicidad in vitro se han llevado a cabo con claritromicina:
Salmonella / prueba de microsomas de mamífero.
Ensayo de frecuencia de mutación bacteriana inducida.
Ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro.
Ensayo de síntesis de ADN en hepatocitos de rata.
Ensayo de linfoma en ratón
Ensayo de micronúcleos en ratones

Todas las pruebas arrojaron resultados negativos, excepto el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas, el que mostró un resultado débilmente positivo en una prueba y arrojo resultado negativo en otra. Como complemento, también se realizó el test de Ames con los metabolitos de claritromicina dando resultados negativos.

Estudios sobre la fertilidad y la reproducción han demostrado que dosis diarias de hasta 160 mg / kg / día (equivalente a 1,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos) en ratas macho y hembra no causaron efectos adversos sobre el ciclo estral, la fertilidad, el parto, el número o la viabilidad de las crías.

Estudios de claritromicina administra por vía oral a monos en dosis de 150 mg / kg / día (equivalente a 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos), demostró que produce pérdida embrionaria. Este efecto ha sido atribuido a la marcada toxicidad materna de la droga a dosis altas.

En conejos, la pérdida fetal ocurrió con una dosis intravenosa de 33 mg / m^2, que es 17 veces menor que la dosis oral máxima diaria propuesta en humanos (618 mg / m^2).

Estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina no se han realizado.

Reacciones Adversas:

La mayoría de los efectos adversos observados fueron de carácter leve y transitorio. Menos del 3% de los pacientes adultos sin infecciones por micobacterias y menos del 2% de los pacientes pediátricos sin infecciones por micobacterias, descontinuaron el tratamiento debido a la aparición de los efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuente producto de la administración de claritromicina en adultos fueron diarrea (3%), náuseas (3%), alteración del gusto (3%), dispepsia (2%), dolor / malestar abdominal (2%) y dolor de cabeza (2%). En los pacientes pediátricos, los eventos más frecuentes fueron diarrea (6%), vómitos (6%), dolor abdominal (3%), prurito (3%) y cefalea (2%). La mayoría de estos acontecimientos fueron leves o moderados en cuanto a su gravedad. De todos los eventos adversos reportados, sólo el 1% se calificó como grave.

Experiencia post comercialización
Otras reacciones adversas que han sido asociadas a la administración de claritromicina incluye reacciones alérgicas leves que van desde urticaria y erupciones cutáneas hasta casos raros de anafilaxis, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, glositis, estomatitis, moniliasis oral, anorexia, vómitos, pancreatitis, decoloración de la lengua, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, mareos, decoloración de los dientes. Se han descrito casos aislados de pérdida de audición, que normalmente son reversible. Alteraciones del sentido del olfato y perversión del gusto o pérdida del gusto también han sido reportadas.

Efectos adversos transitorios en el SNC, como ansiedad, cambios de comportamiento, estados de confusión, convulsiones, despersonalización, desorientación, alucinaciones, insomnio, comportamiento maníaco, pesadillas, psicosis, tinitus, temblor y vértigo han sido comunicados tras la administración de claritromicina. Estos eventos generalmente se resuelven con la interrupción del tratamiento.

Disfunción hepática, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, hepatitis hepatocelular y / o colestásica, con o sin ictericia, se ha reportado con poca frecuencia tras la administración de claritromicina. Esta disfunción hepática

puede llegar a ser grave y es generalmente reversible. En muy raros casos, la insuficiencia hepática conlleva un resultado mortal.

Se han notificado casos raros de hipoglucemia, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina.

Al igual que con otros macrólidos, claritromicina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes.

Se han comunicado casos de nefritis intersticial coincidente con el uso de claritromicina.
se ha informado de toxicidad por colchicina debido al uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales padecían de insuficiencia renal, reportándose incluso muertes.

Precauciones y Advertencias:

Claritromicina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, con excepción de ciertas circunstancias clínicas en que no existe una terapia alternativa. La paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto producto de la administración de Claritromicina durante el embarazo. Claritromicina ha demostrado producir efectos adversos durante el embarazo y / o el desarrollo embrionario y fetal en monos, ratas, ratones y conejos a dosis que produjeron niveles plasmáticos entre 2 y 17 veces los niveles séricos alcanzados en humanos tras la administración de la máxima dosis recomendada.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina. La diarrea puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que pueden alterar la flora intestinal normal pueden llevar a la proliferación de *C. difficile.*

Las toxinas producidas por algunas cepas de *c. difficile* pueden causar un incremento en la morbilidad y mortalidad de la diarrea, la cual se puede volver refractaria a la terapia con antibióticos, y en casos graves puede llegar a requerirse colectomia. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.

Si se sospecha o confirma DACD, el uso de antibióticos que no son selectivos contra *C. difficile* deben ser suspendidos, junto con esto se debe realizar la instauración del tratamiento adecuado contra *C. difficile* y la monitorización respectiva del paciente.

Si se sospecha o se confirma la presencia de diarrea asociada a *C. difficile,* se debe descontinuar todo tratamiento que no apunte a la eliminación de este patógeno. Se debe tener un adecuado control de los fluidos y electrolitos corporales, suplementos proteínicos y tratamiento antibiótico contra el *C. difficile.*

Ha habido informes de toxicidad por colchicina debido al uso concomitante con claritromicina, especialmente en los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia renal, se han llegado a reportado muertes producto de esta toxicidad.

Se debe administrar claritromicina sólo cuando se cuenta con respaldo de la existencia de una infección o con una fuerte sospecha de que se trata de una infección bacteriana, de lo contrario existe un mayor riesgo de desarrollar resistencia a claritromicina.

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática y renal, pacientes con insuficiencia renal requieren ajuste de dosis o modificación de los intervalos de administración. Cuando el clearance de creatinina es menor de 25 mL / min no se recomienda la administración concomitante de claritromicina con ranitidina citrato de bismuto.

La concomitancia de claritromicina con ranitidina citrato de bismuto debe evitarse en pacientes con antecedentes de ataques de porfiria.

La exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o la aparición de síntomas tipo síndrome miasténico, han sido reportados en pacientes en tratamiento con claritromicina, especialmente aquellos pacientes que concomitantemente se encontraban en tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Información al paciente:

Los pacientes deben ser advertidos de que los medicamentos antibióticos incluyendo claritromicina, sólo deben usarse para tratar infecciones bacterianas y no para tratar infecciones virales (resfriado común). Cuando claritromicina se receta para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben saber que es común sentir alivio a los síntomas de la infección a los pocos días de tratamiento, claritromicina debe tomarse exactamente como lo indica el médico. Saltarse dosis o no completar los días de tratamiento prescritos podría originar una disminución en la efectividad del tratamiento o incrementar la probabilidad de desarrollar resistencia al antibiótico.

La diarrea es un problema común con el uso de antibióticos, problema que se suele solucionar con la discontinuación del tratamiento. A veces después de haber iniciado el tratamiento con los antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y blandas, las que pueden incluir o no calambres estomacales y fiebre, Esta diarrea se puede desarrollar incluso después de dos meses de la última dosis. Si esto ocurre, los pacientes deberán contactar a su médico lo más pronto posible.

Claritromicina pueden interactuar con algunos medicamentos, por lo que los pacientes deben ser advertidos de que deben informar a su médico todos los medicamentos que consumen, sean o no con indicación médica.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo*:* Categoría C. Se han realizado estudios en animales que han revelado efectos fetotóxicos (teratógeno o de otro tipo), sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Este tipo de drogas no deben administrarse en mujeres embarazadas y sólo podrán ser administradas en aquellas circunstancias clínicas en que no existe terapia alternativa, informando a la paciente del potencial riesgo para el feto producto de la administración de claritromicina.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son concluyentes y la información es insuficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se utiliza claritromicina durante la lactancia. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico, contra los riesgos para el lactante antes de recetar este fármaco durante la lactancia.

No se sabe si la claritromicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana y con ello, se desconocen los potenciales efectos adversos en el lactante, producto de la exposición a claritromicina. Claritromicina se excreta en la leche materna de algunos animales, al igual que otros antibióticos macrólidos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra claritromicina a una madre lactante.

Interacciones:

El uso concomitante de claritromicina con ciertos medicamentos puede ocasionar prolongación en el intervalo Q-T originando una posible cardiotoxicidad, dentro de los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, debido a la concomitancia con claritromicina se encuentra: astemizol, hidrato cloral, cisaprida, digoxina, fluconazol, foscarnet, halotano, isoflurano, octeotride, probucol, terfenadina, vasopresina, algunos anti-arrítmicos (amiodarona, bepridil, hidroquinona, procainamida, sotalol, tedisamil), anti-sicóticos y antidepresivos triciclicos, algunos anti-malaricos (artemeter, cloroquina, halofantrina, mefloquina) y algunos antibióticos (eritromicina, gemifloxacino, espiramicina, telitromicina, cotrimoxazol).

Claritromicina podría producir una elevación de las concentraciones séricas de otros medicamentos, debido a una inhibición del metabolismo del CYP3A, interrumpiendo la metabolización de los medicamentos que se administran concomitantemente, dentro de estos medicamentos se encuentran bromocriptina, carbamazepina, cilastazol, cinacalcet, colchicina, anticoagulantes orales, estrógenos conjugados, etinilestradiol, derivados del ergot, eletriptan, eszopiclona, fentanil, fluoxetina, nifedipino, fenitoina, salmeterol, sildenafil, tadalafil, teofilina, ácido valproico, venlafaxina, verapamilo, algunos anti-neoplásicos como bortezomib, ciclosporinas, dasatinib, erlotinib, imitanib, etc., algunos anti-retrovirales como etravirine, maraviroc, saquinavir, algunos glucocorticoides

como budesonida, fluticasona, metil-prednisolona e inmunoreguladores como sirolimus y tracrolimus.

Se ha descrito que la administración concomitante de claritromicina con triazol-benzodiazepínas y las benzodiacepinas relacionadas puede ocasionar una disminución en la tasa de metabolización de estas últimas, aumentando la actividad farmacológica de la benzodiacepina, evidenciado en la aparición de efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (somnolencia y confusión).

El uso concomitante de claritromicina con anti-retrovirales como atazanavir, darunavir, delaviridine, efavirenz, indinavir, lopinavir, ritonavir o con voriconazol, pueden producir una elevación en las concentraciones plasmáticas de claritromicina.

Al igual que con otros macrólidos, claritromicina podría aumentar las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina y simvastatina). Escasos reportes de rabdomiólisis han sido comunicados tras la concomitancia de estos dos medicamentos.

La coadministración de Claritromicina y omeprazol eleva los niveles séricos de ambos medicamentos.

En la administración conjunta con Tolterodina se puede ver incrementada la biodisponibilidad de este fármaco. Se sugiere disminuir la dosis en pacientes que reciban simultáneamente ambos fármacos.

El uso de claritromicina con glimepirida, glipicida, gliburida o repaglinida incrementa el riesgo de sufrir una hipoglucemia. Cuando se administra con itraconazol se pueden elevar tanto las concentraciones séricas de itraconazol como las de claritromicina, mismo efecto que produce la administración conjunta con tipranavir. Si se administra claritromicina con lansoprazol podría producirse glositis, estomatitis y/o oscurecimiento de la lengua.

El uso concomitante de claritromicina con neviparina puede producir un descenso en las concentraciones plasmáticas de claritromicina. Al administrar claritromicina con paroxetina aumenta el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico. Si claritromicina se administra con prednisona existe el riesgo de experimentar efectos adversos sicóticos.

La concomitancia de claritromicina con rifabutin o rifapentina podría ocasionar una disminución de las concentraciones de claritromicina.

Sobredosificación:

La sobredosis de claritromicina puede causar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, náuseas y diarrea.

El tratamiento de la sobredosificación parte por la rápida eliminación del fármaco no absorbido y la implementación de las medidas de apoyo necesarias para tratar la sintomatología presente. Al igual que con otros macrólidos, la hemodiálisis o diálisis peritoneal no afecta mayormente las concentraciones séricas de claritromicina.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

EUROVIR

Antiviral



Bibliografia:

1. Folleto producto Aciclovir 800 mg comprimidos EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: febrero 2023
2. Folleto producto Aciclovir 400 mg/5 ml suspension oral, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: Junio 2022

Descripcion:

EUROVIR contiene aciclovir, un análogo nucleósido sintético con actividad inhibitoria, tanto in vitro como in vivo, contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) y virus varicella-zoster (VVZ).

Composición:

Cada comprimido de EUROVIR 400 contiene:
Aciclovir: 400 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de EUROVIR 800 contiene:
Aciclovir: 800 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL (1 cucharadita) de EUROVIR suspensión oral contiene:
Aciclovir: 200
Excipientes c.s.

Cada 5 mL (1 cucharadita) de EUROVIR Forte suspensión oral contiene:
Aciclovir: 400 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EUROVIR 400: Envase con 15 comprimidos
EUROVIR 800: Envase con 5 y 35 comprimidos
EUROVIR Suspensión: Frasco de 100 mL
EUROVIR Suspensión Forte: Frasco de 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB01
Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico con actividad inhibidora in vitro e in vivo frente a virus herpes humanos, incluyendo el virus herpes simplex (VHS) tipos 1 y 2, el virus varicela zóster (VVZ).

Mecanismo de acción
La actividad inhibidora de aciclovir frente al VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y CMV es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa (TK) de células normales no infectadas, no utiliza aciclovir como sustrato de forma eficiente, por lo tanto, la toxicidad en células huésped de mamíferos es baja. Sin embargo, la TK codificada por VHS, VVZ y VEB convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo, que se convierte después en difosfato y finalmente en trifosfato mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral inhibiendo la replicación del ADN viral al impedir terminar la duplicación de la cadena tras su incorporación al ADN viral.
Tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con reducida sensibilidad, las cuales pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir.

La mayoría de los aislados clínicos con sensibilidad reducida han sido relativamente deficientes en TK viral; sin embargo, también se han observado cepas con TK y ADN polimerasa viral alteradas. Exposiciones in vitro de aislados del VHS a aciclovir pueden conducir también a la aparición de cepas menos sensibles. La relación entre la sensibilidad determinada in vitro de aislados del VHS y la respuesta clínica al tratamiento con aciclovir no está clara.

Todos los pacientes deberían tener cuidado para evitar la transmisión potencial del virus, especialmente cuando están presentes las lesiones activas.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino. Para los comprimidos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado estacionario ($C_{ssmáx}$) tras la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 3,1 µM (0,7 µg/ml) y los niveles plasmáticos mínimos ($C_{ssmín}$) fueron de 1,8 µM (0,4 µg/ml). Los correspondientes niveles $C_{ssmáx}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas fueron de 5,3 µM (1,2 µg/ml) y 8 µM (1,8 µg/ml) respectivamente, y los niveles equivalentes de Cssmin fueron de 2,7 µM (0,6 µg/ml) y 4 µM (0,9 µg/ml).

Para la suspensión, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de 0,4 µg/ml se alcanza en 1,6 horas tras una dosis de 200 mg administrada como suspensión oral o cápsula. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ssmáx}$) se incrementa a 0,7 µg/ml (3,1 uM) tras la administración de dosis de 200 mg cada cuatro horas. Se observa un incremento menor al proporcional en los niveles de $C_{ssmáx}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas, con valores que alcanzan 1,2 µg/ml (5,3 uM) y 1,8 µg/ml (8 uM), respectivamente.

Metabolismo o Biotransformación
Aciclovir se excreta principalmente de forma inalterada por vía renal. El único metabolito conocido en la orina es la 9-carboximetoxi-metilguanina y representa el 10%-15% de la dosis excretada en la orina.

Eliminación
En adultos la vida media plasmática final de aciclovir tras la administración de aciclovir intravenoso por perfusión es de unas 2,9 horas. La mayor parte del fármaco se excreta inalterado por vía renal. El aclaramiento renal del aciclovir es notablemente superior al aclaramiento de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular además de la filtración glomerular contribuye a la eliminación renal del fármaco. La 9- carboximetoxi-metilguanina es el único metabolito significativo de aciclovir y representa aproximadamente, el 10 - 15% de la dosis excretada en la orina. Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 g de probenecid, la vida media final y el área bajo la curva de concentración plasmática aumenta en un 18% y en un 40%, respectivamente.
En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ssmáx}$) tras una

perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron respectivamente de 22,7 µM (5,1 µg/ml), 43,6 µM (9,8 µg/ml), 92 µM (20,7 µg/ml) y 105 µM (23,6 µg/ml). Los niveles correspondientes mínimos ($C_{ssmín}$) 7 horas más tarde fueron de 2,2 µM (0,5 µg/ml), 3,1 µM (0,7 µg/ml), 10,2 µM (2,3 µg/ml) y 8,8 µM (2,0 µg/ml), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ($C_{ssmáx}$) y (Cssmin) similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m2 se sustituyó por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m2 se sustituyó por 10 mg/kg. En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, la $C_{ssmáx}$ fue de 61,2 µM (13,8 µg/ml) y la $C_{ssmín}$ de 10,1 µM (2,3 µg/ml). Otro grupo de neonatos tratado con 15 mg/kg cada 8 horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una Cmax de 83,5 µM (18,8 µg/ml) y Cmin de 14,1 µM (3,2 µg/ml).

Poblaciones especiales de pacientes
En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida final fue de 19,5 horas. La media de la semivida de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir se redujeron aproximadamente un 60% durante la diálisis.

El aclaramiento corporal total en los pacientes de edad avanzada se reduce al aumentar la edad, asociado con disminución del aclaramiento de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

Los estudios no han mostrado cambios aparentes en el comportamiento farmacocinético de aciclovir o zidovudina cuando se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

Distribución
Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 50% de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33%), por lo que no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

Indicaciones:

EUROVIR® está indicado en el tratamiento de infecciones producidas por virus herpes simplex tipo I y II (mucocutáneo y genital) y herpes zoster. Tratamiento de infecciones por varicela zoster en pacientes inmunocomprometidos. Profilaxis en pacientes inmunocomprometidos.

Posología y Administración:

Tratamiento de Herpes simple:
Para el tratamiento del Herpes simple, deben tomarse 200 mg de aciclovir 5 veces al día en intervalos aproximados de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento debe continuar por 5 días, aunque se puede extender en infecciones iniciales severas.
En pacientes seriamente inmunocomprometidos, o en pacientes con deterioro en la absorción intestinal se puede duplicar a 400 mg, o alternativamente, se puede tomar en consideración la administración intravenosa. La dosificación debe iniciarse lo más pronto posible, después del inicio de la infección, para los episodios más recurrentes, eso debe ser preferiblemente durante el período de pródromo o cuando aparezcan por primera vez lesiones.

Supresión del Herpes simple (enfermedad recurrente):
Para la supresión de infecciones por Herpes simple en pacientes inmunocompetentes se deben tomar 200 mg de aciclovir 2 veces al día a intervalos aproximados de doce horas. Algunos pacientes pueden experimentar infecciones que ocurren a pesar de dosis diarias totales de 800 mg de aciclovir. Se debe interrumpir la terapia periódicamente a intervalos de seis a doce meses a fin de observar posibles cambios en la historia natural de la enfermedad.

Profilaxis del Herpes simple:
Para la profilaxis de infecciones por Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, se deben tomar 200 mg de aciclovir cuatro veces al día a intervalos aproximadamente de seis horas o 400 mg dos veces al día.

Alternativamente se puede considerar la dosificación intravenosa.
La duración de la administración profiláctica se determina por la duración del período de riesgo.

Tratamiento de Varicela y Herpes Zoster:
Para el tratamiento de infecciones por Varicela y Herpes zoster, se deben tomar 800 mg de aciclovir 5 veces a intervalos de aproximadamente cuatro horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento debe continuar durante cinco días para la Varicela y siete a diez días para Herpes zoster. En pacientes seriamente inmunocomprometidos, o en pacientes con deterioro en la absorción intestinal se debe considerar la administración intravenosa. La dosificación debe iniciarse lo más pronto posible, después del inicio de la infección. El tratamiento da mejores resultados si se inicia lo más pronto posible después de la aparición de erupción cutánea.

Posología en niños (mayores de 2 años):
La seguridad y efectividad en niños menores de 2 años no ha sido estudiada adecuadamente.
Para el tratamiento de la profilaxis de infecciones de Herpes simple en inmunocomprometidos, niños de 2 años y mayores, se debe administrar la dosis para adultos. Para el tratamiento de infecciones por Varicela, los niños mayores de 2 años de edad pueden recibir 200 mg de aciclovir cuatro veces al día. La posología se puede calcular más exactamente como 20 mg de aciclovir por Kg de peso corporal (sin exceder los 800 mg diarios) cuatro veces al día. El tratamiento debe continuar por cinco días. No hay datos específicos para supresión de infecciones por Herpes simple o el tratamiento de infecciones por Herpes zoster en niños inmunocomprometidos.

Niños sobre 2 años, bajo los 40 kg de peso:
80 mg/kg/días repartidos en 4 tomas diarias, por 5 días.

Niños con un peso superior a los 40 kg y adultos: 800 mg 4 veces al día por un período de 5 días. Debe evitar olvidar alguna toma y respetar los horarios. Si no cumple el tratamiento lo más probable es que la enfermedad se vuelva a presentar con mayor intensidad y este medicamento ya no le servirá para detener la infección. Se puede tomar aciclovir en conjunto con las comidas, o con un vaso lleno de agua. Se debe usar durante el tiempo que el médico lo señale, respetando los horarios y las dosis.

Forma de administración
Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.
La suspensión se administrará empleando la cuchara. No diluir la suspensión oral.
Los pacientes con altas dosis de aciclovir deben estar adecuadamente hidratados.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir, valaciclovir o a alguno de los excipientes.

Carcinogenesis:

Mutagenicidad:
Los resultados de un gran número de pruebas de mutagenicidad in vitro e in vivo indican que es poco probable que aciclovir pueda producir riesgos genéticos para el hombre.

Carcinogénesis:
Estudios a largo plazo en ratas y ratones, evidenciaron que aciclovir no tenía efectos carcinogénicos.

Teratogenicidad:
La administración sistémica de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En pruebas no estándar en ratas, se observaron deformaciones fetales únicamente después de administrar dosis subcutáneas tan altas que produjeron toxicidad materna. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

Fertilidad:
Los estudios realizados en dos generaciones de ratones revelaron que aciclovir (administrado oralmente) no

afecta a la fertilidad. Se han notificado un gran número de efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis asociados a la toxicidad global en ratas y perros cuando se administraron dosis de aciclovir que excedían enormemente las dosis utilizadas de forma terapéutica.

Reacciones Adversas:

Las categorías de frecuencia asociadas con los acontecimientos adversos son estimaciones. Para la mayoría de los efectos, no se dispone de datos adecuados para estimar la incidencia. Además, la incidencia de los efectos adversos puede variar dependiendo de la indicación.
Se ha utilizado el siguiente convenio para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raras: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:
Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Cefalea, mareos.
Muy raras: Agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma.
Las reacciones adversas mencionadas anteriormente son reversibles y, por lo general, afectan a pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:
Raras: Aumentos reversibles de bilirrubina y enzimas hepáticas relacionadas.
Muy raras: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad).
Poco frecuentes: Urticaria, pérdida acelerada y difusa del cabello.
La pérdida de cabello acelerada y difusa se ha asociado con una gran variedad de enfermedades y medicamentos, la relación de este acontecimiento con el tratamiento con aciclovir es incierta.
Raras: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios:
Raras: Incrementos en la urea sanguínea y creatinina.
Muy raras: Fallo renal agudo, dolor renal.
El dolor renal puede estar asociado a fallo renal o cristaluria (esta última, para los comprimidos).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Fatiga, fiebre.

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.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser instruidos para que consulten a su médico si llegan a experimentar reacciones adversas graves o molestas, si están embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas, si deben amamantar mientras están en tratamiento con aciclovir o si tienen alguna otra pregunta sobre el tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia de mantener una hidratación adecuada.

Herpes zoster:
No existen datos sobre el tratamiento iniciado después de más de 72 horas post inicio de la erupción del herpes zoster. Se debe recomendar iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de herpes zoster.

Infecciones genitales herpéticas:
Los pacientes deben ser informados de que aciclovir no es una cura para el herpes genital. No existen datos que evalúen si aciclovir previene la transmisión de la infección. Debido a que el herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual, los pacientes deben evitar el contacto con personas que padezcan herpes genital y/o si el paciente experimenta síntomas de herpes genital, debe evitar el contacto sexual para no infectar a la pareja. El herpes genital también puede transmitirse en ausencia de síntomas, a través de la propagación viral asintomática. Si se indica tratamiento con aciclovir para tratar la recurrencia del herpes genital, los pacientes deben ser advertidos de iniciar el tratamiento al primer signo o síntoma de infección.

Varicela:
La varicela en niños sanos suele ser una enfermedad de gravedad leve a moderada. Los adolescentes y los adultos tienden a desarrollar
enfermedades más graves. Se recomienda iniciar tratamiento en un plazo de hasta 24 horas después del inicio de la erupción de la varicela, no hay información sobre los efectos del tratamiento si se comienza después de las 24 horas post erupción.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada:
Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por lo tanto, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes de edad avanzada pueden tener reducida la función renal y, por lo tanto, se debe considerar la necesidad de reducir la dosis a este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas neurológicas y deben ser estrechamente monitorizados para controlar estos efectos. En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles con la interrupción del tratamiento.

Los tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con sensibilidad reducida, que pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir. El riesgo de insuficiencia renal se ve incrementado con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos.

Los datos actualmente disponibles de los estudios clínicos no son suficientes para determinar que el tratamiento con aciclovir reduce la incidencia de complicaciones asociadas a varicela en pacientes inmunocompetentes.

Estado de hidratación:
Se debe tener especial cuidado en mantener una hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

Advertencias sobre excipientes:
Eurovir® comprimidos 400 mg y Eurovir® comprimidos 800 mg
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Eurovir ® suspensión oral 200 mg/5mL y Eurovir ® Forte suspensión oral 400 mg/5 mL:
Contiene 45 g de sorbitol en cada 100 ml de suspensión oral. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento. Contiene Metilparabeno y Propilparabeno, puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
No se han realizado estudios para investigar el efecto de aciclovir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Además, no puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del principio activo.
Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de aciclovir antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
El uso de aciclovir solo debe ser considerado cuando los beneficios potenciales superen cualquier posible riesgo desconocido.
En un registro realizado tras la comercialización de aciclovir, se han documentado resultados de mujeres embarazadas expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados indican que aciclovir no ha mostrado provocar un incremento en el número de defectos de nacimiento entre mujeres expuestas a aciclovir en comparación con la población general no expuesta y ninguna de estas alteraciones sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.
Para los comprimidos del producto referente la administración sistémica de aciclovir en pruebas estándar internacionalmente aceptadas no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En una prueba no estándar en ratas, se observaron anormalidades fetales, pero sólo después de dosis subcutáneas muy altas se produjo toxicidad materna. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.
Sin embargo, no se administrará durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos.

Lactancia:
Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir 5 veces al día, se han detectado en la leche materna concentraciones de aciclovir que oscilan entre 0,6 a 4,1 veces los correspondientes niveles plasmáticos. Estos niveles expondrían potencialmente a los lactantes a dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg/kg/día. En consecuencia, se aconseja precaución si se va a administrar aciclovir a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad:
No existen datos sobre el efecto de aciclovir en la fertilidad de las mujeres. En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales de espermatozoides, se ha demostrado que las dosis de aciclovir por vía oral de hasta 1 g al día durante un máximo de seis meses no tienen efectos clínicamente significativos en cuanto al recuento, la motilidad y la morfología espermáticos.

Interacciones:

Para suspensión oral no se han identificado interacciones clínicamente significativas. El aciclovir se elimina principalmente inalterado en orina mediante secreción tubular renal activa. Cualquier fármaco administrado concomitantemente que compita con este mecanismo puede incrementar las concentraciones plasmáticas de aciclovir.
Probenecid y cimetidina incrementan el AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir.
De la misma manera, se han observado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados, cuando ambos medicamentos se administran en combinación. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico de aciclovir.
Un estudio experimental de cinco sujetos varones con el producto referente indica que la terapia concomitante con aciclovir aumenta en aproximadamente un 50% el AUC de la teofilina total administrada. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas durante la terapia concomitante con aciclovir.

Sobredosificación:

Síntomas y signos:
Aciclovir se absorbe parcialmente en el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes han ingerido sobredosis de hasta 20 g de aciclovir en una sola toma, generalmente sin efectos tóxicos. La sobredosis accidental y repetida de aciclovir oral durante varios días, se ha asociado a efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (cefalea y confusión).
La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a la elevación de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre y al posterior fallo renal. La sobredosificación de aciclovir intravenoso, se puede asociar a efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe observar estrechamente a los pacientes con el fin de identificar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de manera significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción ante los síntomas de una sobredosis.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico. No recomiende este medicamento a otras personas.

EUROVIR CREMA

Antiviral



Descripcion:

Aciclovir es un análogo nucleósido sintético con actividad inhibitoria, tanto in vitro como in vivo, contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) y virus varicella-zoster (VVZ).

Composición:

Cada gramo de EUROVIR crema 5 % contiene:
Aciclovir 50 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo de 5 y 15 g

Propiedades Farmacológicas:

Aciclovir es un análogo nucleósido sintético con actividad inhibitoria, tanto in vitro como in vivo, contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) y virus varicella-zoster (VVZ).

Posee una baja toxicidad para las células infectadas del hombre y los mamíferos, lo que es atribuible a que aciclovir debe ser activado a través de una fosforilación realizada por la enzima específica viral timidina kinasa(TK). La afinidad de aciclovir por timidina quinasa no viral es aproximadamente 200 veces menor que la que presenta por la timidina quinasa codificada por el VHS y VVZ, permitiendo que las concentraciones inhibitorias necesarias de aciclovir trifosfato se produzcan principalmente al interior de las células infectadas por el virus.

Se cree que aciclovir, aciclovir monofosfato y aciclovir difosfato tienen un mínimo o ningún efecto sobre la ADN polimerasa y por lo tanto no tienen actividad antiviral.

MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir es un análogo nucleósido de la guanosina, con una actividad inhibitoria muy selectiva.

La enzima timidina kinasa (TK) convierte aciclovir en aciclovir monofosfato, un análogo nucleótido. El monofosfato es convertido al difosfato por la enzima celular guanilato cinasa y posteriormente al trifosfato por una serie de enzimas celulares. In vitro, el aciclovir trifosfato detiene la replicación del ADN viral gracias a:

• La inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral
• La incorporación y finalización del crecimiento de la cadena de ADN viral
• La inactivación de la DNA polimerasa viral.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
La absorción sistémica de aciclovir es pobre tras su aplicación tópica de la crema al 5%, los niveles plasmáticos son generalmente indetectables.

Indicaciones:

EUROVIR está indicado para el tratamiento de las infecciones muco-cutáneas causadas por el virus herpes simplex Tipo I y II (labial y genital) y como coadyuvante en el tratamiento de herpes zoster.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.

Posología:
Aciclovir crema debe ser aplicado cada 4 horas, exceptuando las horas de sueño, la cantidad suficiente para cubrir la superficie afectada, cinco veces al día. Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible en cuanto aparecen los primeros síntomas de la infección (periodo prodómico).

Se debe continuar el tratamiento durante 5 días. Si no se ha producido la curación en 5 días, el tratamiento puede prolongarse durante 5 días más hasta un total de 10 días.

Si no se cumple el tratamiento, lo más probable es que la enfermedad se vuelva a presentar con mayor intensidad y este medicamento ya no le servirá para detener la infección.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir, a valacilovir o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

El aciclovir ha sido probado en bioensayos de por vida en ratas y ratones con dosis diarias de hasta 450 mg / kg administrada por sonda. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de tumores entre los animales tratados y los de control, aciclovir no acortar la latencia de los tumores.

El aciclovir ha sido probado en 16 ensayos de toxicidad genética, tanto in vitro como in vivo. El aciclovir dio positivo en 5 de los ensayos.

Aciclovir no perjudicó la fertilidad o la reproducción en ratones (450 mg / kg / día por vía oral) o en ratas (25 mg / kg / día). En dosis más altas (50 mg / kg / día, sc) en ratas y conejos (11 a 22 y 16 a 31 veces la dosis recomendada en humanos, respectivamente) la eficacia de la implantación, pero no el tamaño de camada, fue disminuido. Estudios de post-natal con dosis de 50 mg / kg / día, sc, mostraron una diferencia estadísticamente significativa, se vio una disminución en el promedio de número de cuerpos amarillos, sitios de implantación y fetos vivos.

No se observaron anomalías testiculares en perros que recibieron 50 mg / kg / día, IV durante 1 mes (21 a 41 veces la dosis en humanos) o en perros que recibieron 60 mg / kg / día por vía oral durante 1 año (6 a 12 veces la dosis en humanos). Atrofia testicular y espermatogénesis se observó en ratas y perros a dosis mayores.

Reacciones Adversas:

La aplicación tópica de aciclovir generalmente es bien tolerada, las reacciones adversas más comunes reportadas son: labios secos, descamación, sequedad de la piel, labios partidos, ardor en la piel, prurito, picazón en la piel; cada evento ocurrió en menos del 1% de los pacientes.

Se han reportado otras reacciones adversas que se han descrito tras la administración de aciclovir por vía tópica, sin embargo no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento. Estas reacciones son:

General: anafilaxis, angioedema.
Piel: Dermatitis de contacto, eczema, reacciones lugar de aplicación incluidos los signos y síntomas de inflamación.

Precauciones y Advertencias:

Aciclovir crema está destinado para ser usado sobre la piel y no debe ser aplicado en el ojo, dentro de la boca o en la nariz. Aciclovir crema sólo debe usarse para el tratamiento del herpes labial y como coadyuvante en el tratamiento del herpes genital.

Aciclovir crema tiene un potencial de irritación y de de producir sensibilización al contacto. El efecto de aciclovir crema no se ha establecido en pacientes inmunocomprometidos.

Lactantes y niños
Aciclovir no debe ser utilizado por niños menores de 2 años. La administración de este medicamento en niños menores de 12 años debe ser bajo indicación y control de su pediatra.

Precauciones especiales
La primera dosis del medicamento, debe aplicarla lo antes posible, en el caso de las infecciones recurrentes, es mejor comenzar el tratamiento al primer síntoma o apenas aparezca las lesiones.
Las mujeres con herpes genital recurrente corren el riesgo de desarrollar cáncer cervical, por lo que debe realizarse un PAP por lo menos una vez al año.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, sin embargo no hay estudios controlados en mujeres embarazadas que hayan demostrado la ausencia de efectos adversos para el feto. Debido a la baja tasa de absorción de aciclovir tras la aplicación tópica, la administración a mujeres embarazadas puede realizarse, prefiriendo hacerlo sólo cuando sea estrictamente necesario.

Lactancia: La absorción sistémica de aciclovir es pobre tras la aplicación tópica de la crema al 5%, los niveles plasmáticos son generalmente indetectable. La aplicación tópica es totalmente compatible con la lactancia.

Interacciones:

No se han identificado interacciones medicamentosas tras la administración de aciclovir por vía tópica.

Sobredosificación:

La sobredosis por aplicación tópica de aciclovir crema es poco probable debido a la mínima absorción que tiene tras la aplicación en la piel.

Si llegase a producirse la ingesta accidental del contenido del pomo, se recomienda implementar los cuidados generales y las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas. Sin embargo esto es poco probable

que la ingesta del contenido del pomo cauce reacciones adversas debido al escaso contenido del pomo (menos de 20 gramos).

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

EVOCAZ CD

Inhibidor de la colinesterasa



Bibliografia:

Folleto producto HIDROCLORURO DE DONEPEZILO, publicado por la AEMPS con fecha Diciembre de 2022.

Descripcion:

Evocaz CD contiene Donepezilo, un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa.
Indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Donepezilo clorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Donepezilo clorhidrato 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EVOCAZ CD 5 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
EVOCAZ CD 10 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, una enzima predominante en el cerebro. En estudios in vitro, Donepezilo es 1.000 veces más potente como inhibidor de la acetilcolinesterasa que de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg ó 10mg produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en la membrana de los eritrocitos). Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por Donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, no hay evidencia que donepezilo tenga efecto sobre el progreso de la enfermedad.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis.
La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día. Los alimentos no afectaron la absorción de donepezilo.

Distribución: Aproximadamente el 95% de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo.

Metabolismo y excreción: donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de donepezilo14C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14.5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género, efecto de la raza y edad: El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Deterioro de la función hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron concentraciones de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media entorno al 48% y la concentración máxima (Cmax) media entorno al 39%.

Indicaciones:

EVOCAZ CD está indicado para el tratamiento de la demencia leve, moderadamente severa y severa de tipo Alzheimer.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). EVOCAZ® CD se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (Reacciones adversas), se puede considerar la ingesta de EVOCAZ® CD por la mañana. El comprimido dispersable debe dejar que se disuelva con un poco de agua en un vaso, agitando levemente y una vez disuelto, ingerirse. Conforme prefiera el paciente el comprimido dispersable puede situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estable de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de EVOCAZ® CD puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de EVOCAZ® CD. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática: Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad. Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada, el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica: No se recomienda el uso de EVOCAZ® CD en niños.

Contraindicaciones:

EVOCAZ CD está contraindicado en hipersensibilidad conocida a Donepezilo, derivados de la piperidina o a cualquiera otro componente de la fórmula y durante el embarazo.

Carcinogenesis:

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética. Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

Donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 4 post parto cuando se administró a ratas preñadas a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos.

Reacciones Adversas:

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: resfriado común.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia.
Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas. Frecuencia no conocida: líbido aumentada, hipersexualidad.
Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: síncope, mareos, insomnio. Poco frecuentes: convulsiones. Raras: síntomas extrapiramidales. Muy raras: síndrome neuroléptico maligno. Frecuencia no conocida: pleurotótonos (síndrome de Pisa).
Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: bradicardia. Raras: bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular. Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiogama.
Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: diarrea, náuseas. Frecuentes: vómitos, molestias abdominales. Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, úlceras gástrica y duodenal.
Trastornos hepatobiliares: Raras: disfunción hepática que incluye hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: calambres musculares. Muy raras: Rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: incontinencia urinaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor de cabeza. Frecuentes: fatiga, dolor.
Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: pequeño incremento en la concentración sérica de la creatininquinasa muscular.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: accidentes, incluidas caídas

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo. No se ha investigado el uso de Donepezilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: al ser inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato Genitourinario: los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Procesos Neurológicos:
Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
Síndrome neuroléptico maligno: se ha notificado que en pacientes tratados con donepezilo, particularmente en aquellos medicados simultáneamente con algún antipsicótico, puede producirse un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, agitación, delirio, rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiólisis. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable, se debe interrumpir el tratamiento.

Rabdomiólisis: es una condición caracterizada por la destrucción del músculo estriado, cuyos síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular, fiebre, debilidad, náusea y orina de color oscuro. Rabdomiólisis puede provocar anormalidades potencialmente mortales del ritmo cardiaco e insuficiencia renal. El tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda.

Procesos Pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de EVOCAZ® CD concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolilnesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Daño hepático grave: No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinas. Además, donepezilo puede provocar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. EVOCAZ CD no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia: donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando EVOCAZ® CD no deben proporcionar lactancia natural.

Interacciones:

Donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo.

En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo en un 30% aproximadamente. Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardiaca. En un estudio in vitro, se observó que donepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

Sobredosificación:

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Tratamiento general de la sobredosis:
Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con EVOCAZ® CD. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

Almacenaje:

Condiciones de almacenamiento de Evocaz CD de 5 y 10 mg es de 25°C, con un periodo de eficacia de 24 meses.

FIBROLOW LIDOSE

Hipolipemiante



Bibliografia:

1. Folleto producto FENOFIBRATO, publicado por la EMEA con fecha Septiembre 2013.

Descripcion:

Fibrolow Lidose contiene fenofibrato, un derivado del ácido fíbrico, cuyo efecto sobre los lípidos en humanos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas "Peroxisome Proliferator Activated Receptor type (PPAR)".

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fenofibrato 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 cápsulas (Lidoses)

Propiedades Farmacológicas:

El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico, cuyo efecto sobre los lípidos en humanos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas "Peroxisome Proliferator Activated Receptor type (PPAR)".

Gracias a la activación del PPAR , el fenofibrato aumenta la lipolisis y la eliminación de las partículas aterogénicas ricas en triglicéridos del plasma, activando la lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de la apoproteína CIII. La activación del PPAR favorece también el aumento de la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

Ambos efectos del fenofibrato sobre las lipoproteínas conducen a la reducción de las fracciones de baja y muy baja densidad (VLDL y LDL) que contiene la apoproteína B y a un aumento de la fracción lipoproteica de alta densidad (HDL) que contiene las apoproteínas AI y AII. Además, mediante la modulación de la síntesis y del catabolismo de las VLDL, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de las LDL, reduciendo los niveles de partículas pequeñas y densas de las LDL, que suelen estar elevados en los fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, trastorno común en los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica.

Durante los ensayos clínicos llevados a cabo con fenofibrato, el nivel de colesterol total disminuyó entre el 20 y el 25%, el de los triglicéridos entre un 40 y un 55% y el del HDL-colesterol aumentó entre un 10 y un 30%. En los pacientes hipercolesterolémicos, los niveles de LDL-colesterol disminuyeron entre un 20 y un 35% y el efecto global sobre el colesterol dio como resultado una disminución en las tasas de: colesterol total / colesterol HDL,

LDL-colesterol / HDL-colesterol o apoproteína B / apoproteína AI.

Debido a estos significativos efectos sobre el LDL-colesterol y sobre los triglicéridos, el tratamiento con fenofibrato puede ser beneficioso en pacientes hipercolesterolémicos con o sin hipertrigliceridemia asociada, incluidas las hiperlipoproteinemias secundarias tales como la diabetes mellitus tipo 2.

Los depósitos de colesterol extravasculares (xantomas tendinosos y tuberosos) pueden sufrir bajo tratamiento con fenofibrato, una reducción importante e incluso una desaparición total.

Pacientes con elevados niveles de fibrinógeno tratados con fenofibrato presentaron una reducción significativa de este parámetro, igual que aquellos que tenían una elevada tasa de Lp(a). Otros marcadores de la inflamación como la Proteína C Reactiva disminuyeron con el tratamiento con fenofibrato.

El efecto uricosúrico del fenofibrato conduce a la reducción en un 25% aproximadamente del nivel de ácido úrico, reducción que puede beneficiar a los pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Se ha demostrado un efecto antiagregante plaquetario del fenofibrato en animales y también en el hombre en el curso de un estudio clínico. Se manifiesta por una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: La concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza entre las 4 y 5 horas después de la administración oral. Para un mismo individuo, las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos.
La absorción del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución: El ácido fenofíbrico está fuertemente asociado a la albúmina plasmática (más del 99%).

Metabolismo y excreción: Después de la administración oral, el fenofibrato se hidroliza rápidamente por esterasas al metabolito farmacológicamente activo, el ácido fenofíbrico. No puede detectarse fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para la isoforma CYP 3A4. No hay implicación de metabolismo hepático microsomal.

El fármaco se excreta principalmente por vía urinaria. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y de su conjugado glucurónido. En pacientes ancianos, el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofíbrico no está modificado.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única y tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina por hemodiálisis.

La semi-vida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

Indicaciones:

FIBROLOW Lidose está indicado como complemento de la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, reducción de peso) en los casos que se indica:
- Tratamiento de la hipertrigliceridemia grave con o sin niveles bajos de colesterol HDL.
- Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no sean toleradas por el paciente.
- Hiperlipidemia mixta junto con estatina en pacientes con alto riesgo cardiovascular, en los cuales no se ha logrado controlar adecuadamente los triglicéridos y el colesterol HDL.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: La dosis recomendada es de una cápsula de FIBROLOW Lidose de 200 mg una vez al día, durante una de las principales comidas.

Adultos mayores: se recomienda la dosis usual para adultos.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de fenofibrato en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de FIBROLOW Lidose en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con deterioro de la función renal: es preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con enfermedad renal crónica severa, no se recomienda el uso de FIBROLOW Lidose.

Pacientes con enfermedades hepáticas: No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática debido a falta de información.

Contraindicaciones:

FIBROLOW Lidose está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a fenofibrato o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática (incluida cirrosis biliar y alteraciones persistentes e inexplicables de la función hepática).
- Insuficiencia renal crónica severa.
- Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Pancreatitis aguda o crónica con excepción de pancreatitis aguda causada por hipertrigliceridemia severa.
- Enfermedad de la vesícula biliar conocida.

Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: Raros: disminuciones de las tasas de hemoglobina y leucocitos.
- Trastornos del sistema nervioso: Raros: astenia sexual.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy raros: neumopatías intersticiales.
- Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: trastornos digestivos, gástricos o intestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia) de moderada intensidad. Muy raros: se han notificado casos de pancreatitis durante el tratamiento con fenofibrato.
- Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: se han observado en algunos pacientes elevaciones moderadas del nivel de las transaminasas séricas. Poco frecuentes: desarrollo de cálculos biliares. Muy raros: episodios de hepatitis. En caso de aparición de síntomas indicativos de hepatitis (tales como ictericia, prurito) se deben realizar controles de los parámetros hepáticos para su verificación y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato si fuese necesario.
- Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: Poco frecuentes: rash, prurito, urticaria o reacciones de fotosensibilidad. Raros: alopecia. Muy raros: fotosensibilidad cutánea con eritema, vesiculación o nodulación de las partes de la piel expuestas a los rayos solares o a la luz UV artificial (ej. lámparas solares) en ciertos casos individuales (incluso después de varios meses de tratamiento sin complicaciones).
- Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Raros: mialgia difusa, miositis, calambres musculares y debilidad muscular. Muy raros: rabdomiólisis.
- Exploraciones complementarias: Poco frecuente: aumento de creatinina y urea.

Precauciones y Advertencias:

Causas de hiperlipemias:
Las hipercolesterolemias secundarias causadas por diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, trastorno obstructivo hepático, tratamiento farmacológico, alcoholismo, deben

ser adecuadamente tratadas antes de considerar el tratamiento con fenofibrato.
Se pueden observar hipercolesterolemias secundarias relacionadas al tratamiento farmacológico con diuréticos, agentes -bloqueantes, estrógeno, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, agentes inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En estos casos es preciso determinar si su hiperlipidemia es primaria o secundaria (los eventuales altos niveles lipídicos pueden ser causados por estos agentes terapéuticos).

Función hepática:
Al igual que con otros agentes hipolipemiantes, se han observado aumentos de transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, estos aumentos fueron transitorios, leves y asintomáticos. Se recomienda, sin embargo, un control sistémico de las transaminasas cada 3 meses, durante los primeros 12 meses de tratamiento. Deberá prestarse especial atención a aquellos pacientes que desarrollen un aumento de aminotransferasas y se suspenderá el tratamiento en caso de que los niveles de las ASAT y ALAT superen más del triple del límite superior del valor normal.

Músculo:
Se han observado bajo la administración de fibratos y otros agentes hipolipemiantes, casos de toxicidad muscular, incluyendo raramente casos de rabdomiólisis. La incidencia de estos trastornos aumenta en caso de hipoalbuminemia o insuficiencia renal previa. Se sospechará toxicidad muscular en pacientes que presenten mialgia difusa, miositis, calambres musculares, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK (superiores a 5 veces el límite superior normal). En tales casos, se suspenderá el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar cuando el medicamento se administra en asociación con otros fibratos o con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, especialmente en caso de existir trastornos musculares anteriores. En consecuencia, la co-prescripción de fenofibrato con estatinas deberá reservarse a aquellos pacientes que presenten una grave dislipidemia asociada a un alto riesgo cardiovascular pero sin antecedentes de afecciones musculares. Esta combinación terapéutica se usará con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis puede aumentar en pacientes con factores de predisposición a miopatías y/o rabdomiólisis, incluyendo a mayores de 70 años, historial personal o familiar de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y a los que ingieren grandes cantidades de alcohol. Se deberá tener especial precaución con estos pacientes y sopesar cuidadosamente la relación entre los posibles beneficios y los riesgos de la terapia con fenofibrato.

Pancreatitis:
Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato. Este acontecimiento puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con una hipertrigliceridemia grave, de un efecto directo del fármaco o de un fenómeno secundario en el cual interviene la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Función renal:
El tratamiento deberá interrumpirse cuando los niveles de creatinina sean superiores al 50% del límite superior del valor normal. Se recomienda monitorizar los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se ha observado ningún efecto significante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se dispone de datos sobre el uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no demostraron ningún efecto teratogénico. Los efectos embriotóxicos han sido observados a las dosis de toxicidad materna. El riesgo potencial para los humanos no es conocido. Por lo tanto, fenofibrato deberá ser administrado en el embarazo sólo tras una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo.

Lactancia:
No hay datos sobre la excreción de fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna. Por consiguiente, fenofibrato no deberá ser administrado en madres en periodo de lactancia.

Interacciones:

Anticoagulantes orales: El fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede incrementar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir en un tercio la dosis de los anticoagulantes al iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustando gradualmente la dosis, si fuese necesario, en función de los controles INR (Internacional Normalised Ratio). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

Ciclosporina: Se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Se controlará pues con especial atención la función renal de estos pacientes y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato en caso de grave alteración de los parámetros biológicos.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos: El riesgo de toxicidad muscular aumenta cuando el fenofibrato es utilizado en asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o con otros fibratos. Esta asociación terapéutica debe utilizarse con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.

Glitazonas:
Se han comunicado casos de reducción paradójica reversible de colesterol-HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el colesterol-HDL si se añade uno de estos tratamientos al otro e interrumpir el tratamiento si el colesterol-HDL es demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450:
Estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofíbrico no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Son inhibidores débiles de las isoformas CYP2C19 y del CYP2A6 e inhibidores con baja a moderada intensidad de la isoforma CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.
Los pacientes a los que se les administra conjuntamente fenofibrato y medicamentos con un estrecho margen terapéutico metabolizados por CYP2C19, CYP2A6 y en especial CYP2C9, deben controlarse estrechamente y si fuera necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

Sobredosificación:

No se ha descrito ningún caso de sobredosificación. No se conoce ningún antídoto específico.

Tratamiento general de la sobredosis: En caso de sobredosis, recurrir al tratamiento sintomático e instaurar las medidas de soporte necesarias. El fenofibrato no puede ser eliminado del organismo por hemodiálisis.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C por 36 meses.

FIBROTINA LIDOSE

Hipolipemiante



Bibliografia:

1. Folleto producto Pravastatina/Fenofibrato (PRAVAFENIX), publicado por la EMA con fecha Mayo de 2011.

Descripcion:

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fenofibrato 160 mg
Pravastatina sódica 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 cápsulas (Lidoses)

Propiedades Farmacológicas:

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

Fenofibrato
El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR). Los estudios de los efectos del fenofibrato en las fracciones de lipoproteínas indican un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol VLDL. Los valores de colesterol HDL se elevan con frecuencia. Los valores de LDL, VLDL y triglicéridos disminuyen. El efecto global es una menor proporción entre las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y las lipoproteínas de alta densidad.

Las propiedades hipolipemiantes del fenofibrato observadas en la práctica clínica se han explicado in vivo en ratones transgénicos y en cultivos de hepatocitos humanos por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR). Por medio de este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y elimina del plasma las partículas ricas en triglicéridos debido a la activación de la lipoproteína lipasa y a la inhibición de la producción de la apoproteína C-III. La activación de los receptores PPAR aumenta también la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL.

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente un 20 % en los pacientes con hiperlipidemia, especialmente en los que presentan la enfermedad tipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y, por consiguiente, ofrece un beneficio adicional a esos pacientes.

Pravastatina
La pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol, y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. En primer lugar, reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. El resultado es un incremento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por esos receptores y del aclaramiento del colesterol LDL circulante.

En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de LDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol VLDL, precursor del colesterol LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la pravastatina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; y eleva los valores de colesterol HDL y apolipoproteína A.

FIBROTINA LIDOSE
Los efectos respectivos de la pravastatina y el fenofibrato son complementarios. La pravastatina es más eficaz para conseguir un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol total, pero sus efectos en los TG y el colesterol HDL son modestos, mientras que el fenofibrato es muy eficaz para conseguir un descenso de los TG y una elevación del colesterol HDL, pero tiene pocos efectos en el colesterol LDL.

Por su parte, los fibratos tienen la propiedad de que modifican el tamaño y la densidad de las partículas de colesterol LDL para hacerlo menos aterógeno.

Se ha demostrado también que la combinación de fibratos y estatinas aumenta de manera sinérgica las actividades de transcripción de los receptores PPAR .

PERFIL FARMACOCINÉTICO
No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró fenofibrato conjuntamente con pravastatina.

Absorción:
En un estudio de dosis únicas, se demostró la bioequivalencia de FIBROTINA LIDOSE y la administración conjunta de fenofibrato y pravastatina. Sin embargo, los resultados de un estudio de dosis múltiples indicaron que el producto no es bioequivalente porque la biodisponibilidad tras la administración reiterada es un 20 % menor para el componente fenofibrato de la combinación. Esa diferencia se debe al contenido de grasas de la comida. Por consiguiente, no se puede considerar que la CDF (FIBROTINA) sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina como únicos principios activos.
Se ha realizado un estudio farmacocinético después de la administración de una dosis única de FIBROTINA LIDOSE en condiciones postprandiales y de ayuno. Los resultados de dicho estudio indican que los alimentos afectan tanto a la velocidad como al grado de absorción en la CDF. La biodisponibilidad de ácido fenofíbrico es menor en condiciones de ayuno después de la administración de una dosis única de la combinación de fenofibrato-pravastatina 160/40 mg. La disminución de los valores de AUCt, AUC y Cmáx del ácido fenofíbrico (estimación puntual) es del 30,94 %, el 10,9 % y el 68,71 % respectivamente.
La biodisponibilidad de la pravastatina es mayor tras la administración de una dosis única del producto de ensayo fenofibrato/pravastatina 160/40 mg en condiciones de ayuno que tras la administración de una dosis única de dicho producto en condiciones postprandiales. El aumento de AUC , AUCt y Cmáx es del 111,88 %, 114,06 % y 115,28 %, respectivamente. Al igual que con otras formulaciones que contienen fenofibrato, se recomienda tomar la combinación fija con alimentos, ya que la biodisponibilidad del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos, sin que se altere la eficacia hipolipemiante de la pravastatina.

Pravastatina
La pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 1,5 horas después de su ingestión. Por término medio, se absorbe el 34 % de la dosis administrada por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta del 17 %.
La presencia de alimentos en el tubo digestivo reduce la biodisponibilidad, pero el efecto hipocolesterolemiante

de la pravastatina es el mismo se tome con o sin alimentos.
Tras su absorción, el 66 % de la pravastatina experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado, que es su principal lugar de acción y el lugar principal de la síntesis de colesterol y del aclaramiento de colesterol LDL. Los estudios in vitro han demostrado que la pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos en mucha mayor medida que al interior de otras células. Debido a este importante metabolismo de primer paso en el hígado, las concentraciones plasmáticas de pravastatina tienen sólo un valor limitado en la predicción del efecto hipolipemiante. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Fenofibrato
Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) se alcanzan en el plazo de 4 a 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas se mantienen estables si el paciente recibe un tratamiento continuo.
La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos. El efecto de los alimentos aumenta con el contenido de grasas: cuanto mayor sea el contenido de lípidos, mayor es la biodisponibilidad del fenofibrato.

Distribución:
Pravastatina
Aproximadamente el 50 % de la pravastatina circulante se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5 l/kg. Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche materna.

Fenofibrato
El ácido fenofíbrico se une fuertemente a la albúmina plasmática (más de 99 %).

Metabolismo y excreción:
Pravastatina
La pravastatina no es metabolizada significativamente por el citocromo P450, ni parece ser un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-P, pero sí es un sustrato de otras proteínas transportadoras. Tras su administración oral, el 20 % de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70 % en las heces. La semivida de eliminación plasmática de la pravastatina oral es de 1,5 a 2 horas.
Tras su administración intravenosa, el 47 % de la dosis se elimina por vía renal y otro 53 % por excreción biliar y biotransformación. El principal producto de degradación de la pravastatina es el metabolito isomérico 3- -hidroxi, que exhibe entre la décima y la cuadragésima parte de la actividad inhibidora de la HMG CoA-reductasa que la del compuesto original.
El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular.

Fenofibrato
No se puede detectar fenofibrato intacto en el plasma, donde el metabolito principal es el ácido fenofíbrico. El fármaco se elimina principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónido. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente de ácido fenofíbrico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de 20 horas aproximadamente.
Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única o un tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis.

Indicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel del colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis:
Antes de iniciar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta estándar para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento.

Dosis usual:
Adultos: La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos.
El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores y, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Adultos mayores: El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE se debe prescribir después de haber evaluado la función renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de FIBROTINA LIDOSE en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes pediátricos: El uso de FIBROTINA LIDOSE en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.
FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. FIBROTINA LIDOSE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con alimentos.

Contraindicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento estimado de creatinina < 60 ml/min.)
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa.
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.
- Embarazo y lactancia.
- Niños y adolescentes (menores de 18 años).

Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetesmellitus agravada, obesidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del sueño como insomnio y pesadillas	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas. Dolor hepático, elevación de gammaglutamiltransferasa	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, dolor de espalda, elevación de creatina fosfocinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de aclaramiento renal de creatinina. Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso	Poco frecuentes

Descripción de algunos acontecimientos adversos:

Musculoesqueléticos:Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfocinasa (CK). En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfocinasa (CK ≥ 3 veces el LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 1,92% en los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de la creatina fosfocinasa (CK ≥ 5 veces el LSN, ≤ 10 veces el LSN sin síntomas musculares). En el 0,06% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes (CK ≥ 10 veces el LSN sin síntomas musculares).

Reacciones hepáticas: Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 3 veces el

LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 0,83% en los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 5 veces el LSN).

Información adicional sobre los principios activos respectivos de la combinación en dosis fijas: FIBROTINA LIDOSE contiene pravastatina y fenofibrato. A continuación se indican otras reacciones adversas relacionadas con otros medicamentos que contienen pravastatina o fenofibrato y observadas en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización, y que podrían ocurrir con FIBROTINA LIDOSE. Las categorías de frecuencia se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las características del Producto de la pravastatina y el fenofibrato disponibles.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (Fenofibrato)	Reacciones Adversas (Pravastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aumento de la hemoglobina, disminución del recuento de leucocitos		Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cansancio y vértigo		Muy raras
		Polineuropatía periférica	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumopatía intersticial		No se conoce
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis		Poco frecuentes
		Ictericia, necrosis hepática fulminante	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad		Raras
		Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)		Poco frecuentes
		Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía; miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura.	Muy raras
	Rabdomiólisis		No se conoce
Trastornos renales y urinarios		Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia)	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual	Disfunción sexual	Poco frecuentes
Trastornos generales		Cansancio	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación de la urea en sangre		Raras

*En el estudio FIELD (estudio del fenofibrato), un ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado en 9,795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de los casos de pancreatitis en los pacientes que recibieron fenofibrato frente a los que recibieron placebo (0,8% frente al 0,5%; p=0,031). En ese mismo estudio, se notificó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0% [48/4900 sujetos] en el grupo de placebo frente a 1,4 en el grupo de fenofibrato [67/4895 pacientes]; p = 0,074).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos:
- Pesadillas
- Pérdida de memoria
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración.
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Las propiedades farmacocinéticas de FIBROTINA LIDOSE no son totalmente idénticas a las observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en condiciones de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina a FIBROTINA LIDOSE.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina y el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal de la musculatura esquelética, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente entre 30 y 40 veces por encima del LSN) que termina produciendo mioglobinuria.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares inexplicados, como dolor o hipersensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que considerar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK.

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento se debe sopesar con cuidado la relación entre el beneficio potencial y el riesgo de FIBROTINA LIDOSE y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como una edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado.

No se debe administrar simultáneamente pravastatina con ácido fusídico sistémico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. Se debe interrumpir el tratamiento con estatinas a los pacientes para los que el uso sistémico de ácido fusídico sea imprescindible, durante todo el período de tratamiento con el ácido fusídico. Se debe advertir al paciente de que acuda al médico de inmediato si nota algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con estatinas se podrá reiniciar transcurridos siete días tras la última dosis de ácido fusídico. En casos excepcionales en los que se precise un tratamiento sistémico prolongado con ácido fusídico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), únicamente se debe considerar la administración simultánea de pravastatina y ácido fusídico caso por caso y bajo una supervisión médica intensiva.

Antes del inicio del tratamiento:
Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento pueden servir de referencia en el caso de que se produzca posteriormente una elevación durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros

factores potenciales que pueden causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea necesario. Si el valor basal de CK está significativamente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento:
En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere oportuna. Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, hipersensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En esos casos deben medirse los valores de CK.
Si se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE. Se debe considerar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Trastornos hepatobiliares:
Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento.
Se recomienda vigilar los valores de las transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.
Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y suspender el tratamiento si la elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) excede en más de 3 veces el LSN y es persistente.
Se recomienda precaución cuando se administre FIBROTINA LIDOSE a pacientes con antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol.

Pancreatitis:
Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. Ese hecho puede deberse a su falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción del colédoco.

Trastornos renales y urinarios:
FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.
El tratamiento debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la creatinina es mayor de 60 ml/min.

Neumopatía intersticial:
Se han notificado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración. Las manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE.

Colelitiasis:
El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de FIBROTINA LIDOSE debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares.

Episodios venotromboembólicos:
En el estudio FIELD se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo frente a 1,1 % en el grupo de fenofibrato; p = 0,022) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0 % en el grupo de placebo

(48/4900 pacientes) frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4895); p = 0,074). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Diabetes mellitus:
Algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucemia y en algunos pacientes, con elevado riesgo de desarrollar diabetes, pueden originar niveles de hiperglucemia que requieran cuidados propios de la diabetes. Este riesgo, sin embargo es en parte contrarrestado por la reducción del riesgo vascular que se obtiene con las estatinas y, por tanto, no debe haber razón para suprimir el tratamiento. Los pacientes de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m2, hipertrigliceridemia e hipertensión) deberán ser monitorizados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de FIBROTINA LIDOSE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, si es necesario conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se pueden sufrir mareos y alteraciones visuales durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Pravastatina sódica
La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes tengan escasas probabilidades de concebir y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Se recomienda especial precaución en mujeres en edad fértil y siempre debe comprobarse que hayan entendido correctamente los posibles riesgos que conlleva el tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedar o se queda embarazada, debe informar al médico de inmediato y suspender el tratamiento con pravastatina debido al posible riesgo para el feto.

Fenofibrato
No hay datos sobre el uso del fenofibrato en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratógenos. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

FIBROTINA LIDOSE: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Lactancia:
Pravastatina sódica
Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia.

Fenofibrato
El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No existen datos sobre la excreción del fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna humana.

FIBROTINA LIDOSE: No se han realizado estudios de FIBROTINA LIDOSE en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Fertilidad: No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o de la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción.
No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones con FIBROTINA LIDOSE; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

Interacciones con Pravastatina:
– Colestiramina/colestipol: La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 50 % la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después que la colestiramina, o una hora antes que el colestipol.
– Ciclosporina: La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esa combinación.
– Productos metabolizados por el citocromo P450: La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). En uno de dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la Cmáx (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la Cmáx (127 %). Aunque esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.
– Ácido fusídico: Una interacción medicamentosa entre la pravastatina y el ácido fusídico puede provocar un aumento del riesgo de rabdomiólisis. La administración conjunta de ácido fusídico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiólisis. La administración conjunta de esta combinación puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los dos fármacos. Todavía no se conoce el mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético, o ambos). Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. En el caso de que el tratamiento con ácido fusídico sea necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina mientras dure el tratamiento con el ácido fusídico.
– Otros medicamentos: En estudios de interacciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes que la pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

Interacciones con el fenofibrato:
– Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, éste debe tomarse una hora antes, o entre cuatro y seis horas después, para que las resinas no interfieran con la absorción de fenofibrato.
– Anticoagulantes orales: El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del cociente internacional normalizado (INR). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.
– Ciclosporina: Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos:
FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato. En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar FIBROTINA LIDOSE diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones

dietéticas, se recomienda tomar FIBROTINA LIDOSE con alimentos.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instituir las medidas de apoyo adecuadas.

Tratamiento general de la sobredosis:
Pravastatina: Los casos declarados de sobredosis fueron asintomáticos y no alteraron los valores obtenidos en los análisis. No se conoce ningún antídoto específico.
Fenofibrato: No se conoce ningún antídoto específico. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis.

FIBROX XR

Relajante muscular



Descripcion:

Fibrox XR contiene ciclobenzaprina, un relajante muscular de liberación controlada

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Ciclobenzaprina 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

FIBROX XR Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 10 mg: Envase con 20 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Ciclobenzaprina es un relajante músculo-esquelético. Ciclobenzaprina alivia el espasmo del músculo esquelético de origen local, sin interferir con la función muscular. Ciclobenzaprina no ha demostrado ser eficaz en los espasmos musculares debido a alteraciones del sistema nervioso central.
Ciclobenzaprina está estructuralmente relacionada con los antidepresivos tricíclicos, por ende puede tener acciones similares a las producidas por este tipo de medicamentos, incluyendo efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, efecto sedante y potenciación de la acción de noradrenalina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ciclobenzaprina reduce o suprime la hiperactividad músculo-esquelética. No actúa en la unión neuromuscular o directamente sobre el músculo esquelético; sino que actúa en el sistema nervioso central, principalmente en el tronco cerebral.

FARMACOCINÉTICA

El rango estimado de Biodisponibilidad de Ciclobenzaprina es de 33% a 55%. La Ciclobenzaprina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 2,5 mg a 10 mg, y está sujeta a la circulación enterohepática. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Hay acumulación de Ciclobenzaprina cuando se administra tres veces al día, alcanzando el estado estacionario dentro de 3-4 días a concentraciones plasmáticas aproximadamente cuatro veces mayores que una sola dosis.

La Ciclobenzaprina se metaboliza ampliamente y se excreta principalmente como glucurónidos a través del riñón. Los citocromos P-450 3A4, 1A2, y en menor medida, 2D6, median la N-desmetilación, una de las vías oxidativas para Ciclobenzaprina.

Ciclobenzaprina se elimina muy lentamente, con una vida media efectiva de 18 horas (rango de 8-37 horas, n = 18); su aclaramiento plasmático es de 0,7 L / min.

La concentración plasmática de Ciclobenzaprina es generalmente más alta en los ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efecto de la edad
Aunque no hay diferencias notables en la Cmáx o en el Tmáx, Ciclobenzaprina incrementa en un 40% el área bajo la curva y cerca de 50 horas el tiempo de vida media en pacientes geriátricos.

Deterioro de la función hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática moderada, el área bajo la curva y la Cmax aumentaron aproximadamente al doble en comparación a los valores observados en pacientes sanos. La farmacocinética de ciclobenzaprina en sujetos con insuficiencia hepática grave no se conoce.

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento sintomático como coadyuvante en la terapia de reposo y física para el alivio de espasmos musculares asociada con las condiciones músculo esqueléticas dolorosas agudas.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
En pacientes mayores de 15 años y adultos se recomienda la dosis de 1 comprimido al día con o sin alimentos. Habitualmente se utiliza durante una semana.

Contraindicaciones:

Ciclobenzaprina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

No administrar a pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) a menos que hayan pasado 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Convulsiones, crisis hiperpiréticas y muertes se han reportado en pacientes tratados con ciclobenzaprina (o antidepresivos tricíclicos) de forma concomitante con inhibidores de la MAO.

Contraindicado en pacientes que se encuentran durante la fase aguda de la recuperación del infarto de miocardio, en pacientes con arritmias, con trastornos de la conducción cardíaca, bloqueo cardiaco, insuficiencia cardíaca congestiva o hipertiroidismo

Carcinogenesis:

Ciclobenzaprina no afectó el inicio, la incidencia, o la distribución de la neoplasia en ratones. A dosis orales de hasta 10 veces la dosis recomendada en humanos, Ciclobenzaprina no afecta negativamente la reproducción o la fertilidad de las ratas. Ciclobenzaprina no ha demostrado actividad mutagénica en ratones a niveles de dosis de hasta 20 veces la dosis humana.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente tras la administración de ciclobenzaprina son sequedad bucal, mareos, fatiga, constipación, somnolencia, nauseas, dispepsia, cefalea, visión borrosa, alteraciones del gusto, palpitaciones, tremor, garganta seca, acné, trastornos de la atención, insomnio.

Reacciones adversas menos frecuentes fueron: fatiga/cansancio, astenia, náuseas, estreñimiento, dispepsia, sabor desagradable, dolor de cabeza, nerviosismo y confusión.

Otras reacciones adversas notificadas tras la administración de ciclobenzaprina son:

Generales: síncope; malestar general.
Cardiovascular: Taquicardia, arritmia, vasodilatación, palpitaciones, hipotensión.
Digestivas: vómitos, anorexia, diarrea, dolor gastrointestinal, gastritis, sed, flatulencias, edema de lengua; función hepática anormal, informes raros de hepatitis, ictericia y colestasis.
Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, prurito, edema facial, urticaria.
Musculo-esqueléticos: debilidad.
Sistema nervioso y psiquiátricos: Convulsiones, ataxia, vértigo, disartria, hipertonía, convulsiones, espasmos musculares, desorientación, insomnio, depresión, ansiedad, agitación, psicosis, trastornos del pensamiento y del sueño, alucinaciones, agitación, parestesias, diplopía.
Piel: sudoración.
Sentidos especiales: ageusia, acúfenos.
Urogenitales: retención y / o alteraciones en la frecuencia urinaria.

Reacciones adversas de causalidad desconocida
Reacciones adversas reportadas raramente tras la administración de ciclobenzaprina en circunstancias en que no es posible establecer una relación causal y/o son reacciones informadas para otros fármacos tricíclicos, se enumeran a continuación:

Generales: dolor de pecho, edema.
Cardiovasculares: Hipertensión arterial, infarto de miocardio; bloqueo cardíaco, accidente cerebrovascular.
Digestivo: íleo paralítico, decoloración de la lengua; estomatitis, hinchazón parótida.
Endocrino: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.
Hemático y linfático: Púrpura, depresión de la médula ósea, leucopenia, eosinofilia; trombocitopenia.
Metabólicos, nutricionales e Inmunes: Elevación y descenso de los niveles de azúcar en la sangre; aumento o pérdida de peso.
Musculoesqueléticos: mialgia.
Sistema nervioso y psiquiátricos: Disminución o aumento de la libido, trastornos de la marcha; delirios; comportamiento agresivo; paranoia, neuropatía periférica, parálisis de Bell; alteración en los patrones de EEG, síntomas extrapiramidales.
Aparato respiratorio: disnea.
Piel: fotosensibilización, alopecia.
Urogenital: Alteración de la micción; dilatación de las vías urinarias, impotencia, inflamación testicular; ginecomastia, aumento de las mamas; galactorrea.

Precauciones y Advertencias:

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal se ha reportado cuando se utiliza Ciclobenzaprina en combinación con otros fármacos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (TCAs), tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo o inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, confusión, agitación, alucinaciones), inestabilidad autonómica (por ejemplo, diaforesis, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, temblores, ataxia, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular), y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Si el tratamiento concomitante con Ciclobenzaprina y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa, especialmente durante el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis.

Ciclobenzaprina está estrechamente relacionada con los antidepresivos tricíclicos (ejemplo, amitriptilina e imipramina). Estudios a corto plazo para otras indicaciones, en pacientes con condiciones osteomusculares agudas, en dosis mayores a las recomendadas para los espasmos músculo-esquelético, se reportaron reacciones adversas graves, a nivel del sistema nervioso central, similares a las descritas tras el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

Se ha reportado que los antidepresivos tricíclicos pueden producir arritmias, taquicardia sinusal, prolongación del tiempo de conducción que lleva a infarto al miocardio y accidente cerebrovascular. Ciclobenzaprina puede potenciar los efectos del alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC.

Debido a que posee acciones similares a la atropina, ciclobenzaprina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular y en pacientes en tratamiento con anticolinérgicos.

Consumo de alcohol
Ciclobenzaprina, cuando se usa especialmente con alcohol u otros depresores del SNC, puede perjudicar la capacidad mental y / o aptitudes físicas necesarias para el desempeño de las tareas peligrosas.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Se han reportado aumentos del 40% en las concentraciones plasmáticas y aumentos del 56% en el tiempo de vida media tras la administración de ciclobenzaprina a pacientes geriátricos en comparación a los adultos jóvenes. No se recomienda su uso en personas de edad avanzada.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes
En pacientes con insuficiencia hepática leve se han visto concentración plasmática dos veces las reportadas en pacientes sanos. No se recomienda la administración de ciclobenzaprina a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Uso pediátrico
Ciclobenzaprina no está recomendado en menores de 15 años.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido al uso de ciclobenzaprina. Sin embargo, no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento puede utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia: No se sabe si el fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que ciclobenzaprina está estrechamente relacionada con los antidepresivos tricíclicos, y algunos de estos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra ciclobenzaprina a una mujer que dan de mamar

Interacciones:

Ciclobenzaprina puede tener interacciones potencialmente mortales con la monoaminooxidasa (MAO). Se han reportado casos post-comercialización de síndrome serotoninérgico por el uso combinado de ciclobenzaprina y otros fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (TCAs), tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo, o inhibidores de la MAO. Si el tratamiento concomitante con Ciclobenzaprina y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa, especialmente durante el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis.

Sobredosificación:

Los efectos más comunes tras la sobredosis son somnolencia y taquicardia. Manifestaciones menos frecuentes son temblor, agitación, coma, ataxia, hipertensión, problemas del habla, confusión, mareos, náuseas, vómitos y alucinaciones. Aunque son manifestaciones raras, efectos potencialmente graves tras la sobredosis de ciclobenzaprina son paro cardiaco, dolor de pecho, arritmias cardíacas, hipotensión severa, convulsiones y síndrome neuroléptico maligno. Los cambios en el electrocardiograma, especialmente en el eje QRS, son indicadores clínicamente importantes de toxicidad por ciclobenzaprina. Otros posibles efectos de la sobredosis incluyen alguno de los síntomas enumerados en las reacciones adversas.

Tratamiento general de la sobredosis:
Con el fin de las manifestaciones graves de la sobredosis, se debe obtener un ECG del paciente e inmediatamente iniciar un monitoreo cardíaco. Se deben despejar las vías respiratorias, establecer una vía intravenosa, e iniciar la descontaminación gástrica. Realizar la monitorización cardíaca y la observación de los posibles signos del SNC, depresión respiratoria, hipotensión, arritmias cardíacas y convulsiones. La diálisis probablemente no tenga valor en estas situaciones.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Mantener en su envase original
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Proteger de la luz, calor y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

FINEX

Antimicótico



Descripcion:

FINEX contiene terbinafina, una alilamina con amplia actividad fungicida contra dermatofitos, mohos y algunas levaduras y hongos dimórficos.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Terbinafina (Como clorhidrato): 250 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 gr de crema contiene:
Terbinafina clorhidrato 1 gr (1%)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

FINEX comprimidos: envase con 28 comprimidos
FINEX crema : pomo con 15 g

Propiedades Farmacológicas:

FINEX es terbinafina, una alilamina con amplia actividad fungicida contra dermatofitos, mohos y algunas levaduras y hongos dimórficos. Su actividad frente a levaduras puede ser fungicida o fungistática según la especie. Terbinafina actúa sobre la biosíntesis de esteroles lo que conduce a un déficit de ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno, con la subsecuente muerte de la célula micótica. Terbinafina inhibe la escualeno-epoxidasa en la membrana celular micótica. Tampoco influye sobre el metabolismo de las hormonas u otros fármacos.

Administrada por vía oral, terbinafina se concentra en piel y uñas a niveles adecuados para su actividad fungicida. Una dosis oral única de 250 mg de terbinafina da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de 0,97 mcg/ml 2 horas luego de la administración. La vida media de absorción es de 0,8 horas y la vida media de distribución es de 4,6 horas.

Su administración conjunta con alimentos afecta moderadamente la biodisponibilidad, pese a lo cual no se requiere ajustar dosis.

Terbinafina se une fuertemente a proteínas plasmáticas (99%). Difunde rápidamente por la dermis y se concentra en el stratum corneum lipofílico. Se excreta por la secreción sebácea lo que permite alcanzar altas concentraciones en folículos pilosos, pelo y piel rica en sebo. Terbinafina se distribuye en la placa ungueal desde las primeras semanas de terapia. Terbinafina se metaboliza rápida y ampliamente a nivel hepático por al menos siete isoenzimas. Sus metabolitos carecen de actividad antimicótica y son excretados mayoritariamente en orina.

La vida media de eliminación es de 17 horas. Pese a que no se ha observado ningún cambio en las concentraciones plasmáticas dependiente de la edad, la velocidad de eliminación puede verse reducida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Indicaciones:

FINEX comprimidos está indicado para infecciones micóticas en donde la terapia oral sea considerada apropiada debido al sitio, severidad o extensión de la infección.

FINEX es efectivo en infecciones de piel, pelo y uñas causadas por dermatofitos tales como Trichophyton (por ejemplo, T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum canis y Epidermophyton floccosum.

FINEX oral está indicado en el tratamiento de: tinea corporis, tinea cruris y tinea pedis y en las infecciones cutáneas causadas por levaduras del género Candida (por ejemplo, Candida albicans). Onicomicosis causada por hongos dermatófitos. La presentación oral no es efectiva en pitiriasis versicolor y candidiasis vaginales. Aplicado por vía tópica, terbinafina inicia rápidamente su acción y logra efectividad en corto tiempo. En humanos menos del 5% de la dosis aplicada tópicamente se absorbe.

Posología y Administración:

Adultos: 250 mg una vez al día. En tinea pedis se sugiere: 2-6 semanas. Tinea corporis, cruris: 2-4 semanas. Candidiasis cutánea: 2-4 semanas. La remisión completa de los signos y síntomas de la infección puede tardar varias semanas más allá de la curación micológica. Onicomicosis: se sugiere 8 a 12 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con crecimiento lento de la uña podrían requerir tratamientos de mayor duración. En las onicomicosis la resolución clínica se aprecia luego de algunos meses de finalizada la terapia.

En ancianos: no se requiere ajuste de dosis.

No obstante, alteraciones preexistentes de función renal o hepática deben ser consideradas y reducirse la dosis a la mitad. Niños a partir de 5 años (20 - 40 Kg de peso), 125 mg una vez al día.

Niños > 40 kg de peso, 250 mg una vez al día.

FINEX crema puede aplicarse una o dos veces al día, previa limpieza y secado del área afectada, extendiendo una fina capa sobre la piel. Duración del tratamiento tinea corporis, cruris: habitualmente una a dos semanas, una vez al día. Tinea pedis: habitualmente una semana, una vez al día. Candidiasis cutánea: por lo general 2 semanas, una vez al día. Pitiriasis versicolor: habitualmente dos semanas, dos veces al día. La mejoría clínica de los síntomas usualmente ocurre en pocos días. El uso irregular o la discontinuación prematura del tratamiento se acompaña de un riesgo de recurrencias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática y renal severa. Alcoholismo.

Reacciones Adversas:

FINEX comprimidos: en general es bien tolerado. Los efectos adversos suelen ser transitorios y de poca magnitud: sensación de plenitud gástrica, pérdida de apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea, rash cutáneo, urticaria.

También se describen, aunque con muy baja frecuencia, alteraciones gustativas que generalmente se recuperan después de la discontinuación del fármaco; disfunción hepatobiliar incluyendo casos muy raros de insuficiencia hepática.

Muy rara vez se ha reportado reacciones cutáneas serias, reacciones anafilácticas, desórdenes hematológicos tales como neutropenia y trombocitopenia.

FINEX Crema: las reacciones adversas son poco frecuentes: enrojecimiento, prurito o escozor."

Precauciones y Advertencias:

FINEX comprimidos: de presentarse signos sugerentes de disfunción hepática el tratamiento con FINEX debe ser discontinuado. Pacientes con disfunción hepática crónica estable deben recibir la mitad de la dosis habitual junto con un permanente monitoreo de su condición. Pacientes con alteración de la función renal (clearance de creatinina menor de 50 ml/min o creatinina sérica mayor de 300 mmol/l), deben recibir la mitad de la dosis. Es necesario monitorear los pacientes que reciben tratamiento concomitante con drogas metabolizadas por la isoenzima CYP2D6, como es el caso de antidepresivos tricíclicos, beta-bloqueadores, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminooxidasa de tipo B.

FINEX crema: es solamente para uso externo. No está destinado para uso oftálmico, oral o intravaginal.

Embarazo y Lactancia:

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es muy limitada de modo que FINEX no debe ser administrado durante el embarazo. No se aconseja el uso de FINEX por vía oral durante la lactancia. Sin embargo, con FINEX tópico las cantidades absorbidas a través de la piel son muy pequeñas y es improbable que afecten al niño.

Interacciones:

FINEX comprimidos: Estudios in vitro demuestran que terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la isoenzima CYP2D6, hecho que puede tener importancia clínica en fármacos metabolizados por CYP2D6, (antidepresivos tricíclicos, beta bloqueadores, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminooxidasa de tipo B).

Se han registrado algunos casos de irregularidades menstruales en pacientes que toman anticonceptivos orales aunque la incidencia de estos desórdenes es baja.

Terbinafina disminuye el clearance de cafeína en un 20%. El uso concomitante de terbinafina y alcohol puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.

Sobredosificación:

Comprimidos: existe poca información al respecto, pues son pocos los casos reportados. Se describe cefalea, náuseas, dolor epigástrico y mareos.

El tratamiento recomendado consiste en la eliminación del fármaco mediante el uso de carbón activado más las medidas necesarias de acuerdo a la situación clínica del paciente.

Finex crema: No se ha reportado, en caso de producirse puede realizarse vaciado gástrico.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 25°C. Protegido de la luz y la humedad (comprimidos).

Almacenar por debajo de los 25°C. No refrigerar (crema).

FREMAVAL

Corticoide nasal



Descripcion:

Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis contiene fluticasona y está indicado para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne en pacientes adultos y niños a partir de 2 años.

Composición:

Cada 100 mL de suspensión contiene:
Fluticasona furoato 0,055 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 120 dosis

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
La Fluticasona furoato es un corticoide sintético trifluorado con potente acción antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual Fluticasona furoato actúa sobre los síntomas de rinitis. Se demostró que los corticoides tienen un amplio rango de acción en varios tipos de células (por ej., mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) que intervienen en la inflamación. Los efectos específicos de Fluticasona furoato demostrados en modelos in vitro e in vivo incluyeron activación del elemento de respuesta a los glucocorticoides, inhibición de los factores de transcripción proinflamatorios como NFkB, e inhibición de la eosinofilia pulmonar inducida por antígenos en ratas sensibilizadas.
Se ha demostrado que la afinidad de unión al receptor de glucocorticoide humano in vitro de Fluticasona furoato es aproximadamente 29,9 veces la de la dexametasona y 1,7 veces la de Fluticasona propionato. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Farmacodinamia:
Función suprarrenal: Los efectos del producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal sobre la función suprarrenal se evaluaron en 4 ensayos clínicos controlados en pacientes con rinitis alérgica perenne. Dos ensayos clínicos de 6 semanas se diseñaron específicamente para determinar el efecto del producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal sobre el eje HHS con evaluaciones tanto de la excreción de cortisol en orina de 24 horas como de los niveles séricos de cortisol en los pacientes que permanecían en la clínica. Además, un estudio de seguridad de 52 semanas y un estudio de seguridad y eficacia de 12 semanas incluyeron evaluaciones de la excreción de cortisol en orina de 24 horas. A continuación, se detallan los estudios y los resultados. En los 4 estudios, debido a que en general las mediciones de fluticasona sérica estuvieron por debajo del límite de cuantificación, el cumplimiento se determinó mediante evaluaciones de eficacia.

Farmacocinética:
Absorción:

Después de la administración intranasal de Fluticasona furoato la mayor parte de la dosis finalmente se traga, se absorbe de manera incompleta y sufre metabolismo de primer paso extenso en el hígado y el intestino, por lo que la exposición sistémica es insignificante. Con la dosis máxima recomendada de 110 mcg una vez al día durante un período de hasta 12 meses en adultos y de hasta 12 semanas en niños, las concentraciones plasmáticas de Fluticasona furoato por lo general no son cuantificables a pesar del uso de un análisis de HPLC-MS/MS sensible con un límite de cuantificación (LOQ) más bajo, de 10 pg/mL. Sin embargo, en unos pocos casos aislados (<0,3%) se detectó Fluticasona furoato en concentraciones altas, por encima de 500 pg/mL, y en un solo caso la concentración alcanzó 1.430 pg/mL en el estudio de 52 semanas. No hubo relación entre estas concentraciones y los niveles de cortisol en estos sujetos. Se desconoce la razón de estas concentraciones altas.
Se evaluó la biodisponibilidad absoluta en 16 hombres y mujeres después de dosis supraterapéuticas de Fluticasona furoato (880 mcg administrados por vía intranasal cada 8 horas para un total de 10 dosis, o 2.640 mcg/día). La biodisponibilidad absoluta promedio fue del 0,50% (IC del 90%: 0,34%; 0,74%).
Debido a la baja biodisponibilidad por vía intranasal, la mayoría de los datos farmacocinéticos se obtuvieron a través de otras vías de administración. Los estudios en los que se administró el fármaco radiomarcado como solución por vía oral y por vía intravenosa revelaron que se absorbe al menos el 30% del Fluticasona furoato luego se elimina rápidamente del plasma. La biodisponibilidad oral promedio es del 1,26%, y la mayor parte de la radiactividad circulante se debe a metabolitos inactivos.

Distribución:
Después de la administración intravenosa, el volumen medio de distribución en estado de equilibrio es de 608 L. La unión de Fluticasona furoato a las proteínas plasmáticas humanas es superior al 99%.

Metabolismo:
Los estudios in vivo no revelaron evidencia de escisión de la fracción furoato para formar fluticasona. La Fluticasona furoato se elimina (depuración plasmática total de 58,7 L/h) de la circulación sistémica principalmente mediante metabolismo hepático a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. La principal vía de metabolismo es la hidrólisis del grupo S-fluorometil carbotioato para formar el metabolito inactivo ácido 17 -carboxílico.

Eliminación:
La Fluticasona furoato y sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces y representan aproximadamente el 101% y 90% de la dosis administrada por vía oral e intravenosa, respectivamente. La excreción urinaria representó aproximadamente el 1% y 2% de la dosis administrada por vía oral e intravenosa, respectivamente. La vida media de eliminación promedio fue de 15,1 horas después de la administración intravenosa.

Farmacocinética poblacional: Comúnmente, Fluticasona furoato no es cuantificable en plasma después de la administración intranasal de 110 mcg una vez al día, con la excepción de casos aislados de niveles plasmáticos muy altos (ver Absorción). En general, se observaron niveles cuantificables (>10 pg/mL) en <31% de los pacientes de 12 años y más y <16% de los niños (2 a 11 años) después de la administración intranasal de 110 mcg una vez al día y en <7% de los niños después de la administración intranasal de 55 mcg una vez al día. No hubo evidencia que indique que la presencia o ausencia de niveles detectables de Fluticasona furoato esté relacionada con el sexo, la edad o la raza.

Insuficiencia hepática: La disminución de la función hepática puede afectar la eliminación de los corticoides. Debido a que Fluticasona furoato experimenta metabolismo de primer paso extenso por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 hepático, la farmacocinética de Fluticasona furoato puede alterarse en pacientes con insuficiencia hepática. Un estudio de una sola dosis de 400 mcg de Fluticasona furoato inhalado por vía oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) produjo un aumento de la Cmáx (42%) y del AUC(0-) (172%) que dio lugar a una reducción de aproximadamente un 20% en el nivel de cortisol sérico en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos. Se esperaría que la exposición sistémica sea superior a la observada si el estudio se hubiera realizado después de dosis múltiples y/o en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: Fluticasona furoato no se detecta en orina en sujetos sanos después de la administración intranasal. Menos del 1% de la dosis se excreta en la orina. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Indicaciones:

Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis está indicado para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne en pacientes adultos y niños a partir de 2 años.

Posología y Administración:

Administrar Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis sólo por vía intranasal. Cebar Fremaval antes de usar por primera vez, agitando bien el contenido y liberando 6 pulverizaciones de prueba al aire, lejos de la cara. Se ha observado que el medicamento comienza a tener efecto alrededor de 8 horas después de su administración inicial. Es posible que tengan que transcurrir varios días de tratamiento para lograr el beneficio máximo. Se le deberá explicar al paciente la ausencia de un efecto inmediato

Posología:
Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):
La dosis inicial recomendada es de 110 mcg una vez al día, administrada mediante 2 pulverizaciones (27,5 mcg/pulverización) en cada fosa nasal. Titular la dosis de cada paciente a la dosis mínima efectiva para reducir la posibilidad de efectos secundarios. Una vez alcanzado el máximo beneficio y controlados los síntomas, la reducción de la dosis a 55 mcg (1 pulverización en cada fosa nasal) una vez al día puede ser efectiva para mantener el control de los síntomas de rinitis alérgica.

Niños de 2 a 11 años:
La dosis inicial recomendada en niños es de 55 mcg una vez al día administrada mediante 1 pulverización (27,5 mcg/pulverización) en cada fosa nasal. Los niños que no respondan adecuadamente a 55 mcg pueden usar 110 mcg (2 pulverizaciones en cada fosa nasal) una vez al día. Una vez controlados los síntomas, la dosis puede reducirse a 55 mcg una vez al día.

Niños (menores de 2 años):
No hay información para recomendar el uso de la formulación Suspensión para nebulización nasal, en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional o perenne, en niños menores de dos años.

Pacientes de edad avanzada:
No se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal:
No se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia hepática:
No se requiere ajustar la dosificación en pacientes que padezcan insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

La formulación FREMAVAL Suspensión para nebulización nasal, está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los ingredientes.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:
Fluticasona furoato no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en los estudios de inhalación de 2 años de duración en ratas y ratones con dosis de hasta 9 y 19 mcg/kg/día, respectivamente (inferior a la dosis intranasal diaria máxima recomendada en adultos y niños sobre una base de mcg/m2).
Fluticasona furoato no indujo mutación genética en bacterias ni daño cromosómico en una prueba de mutación de células de mamífero utilizando células L5178Y de linfoma de ratón in vitro. Tampoco hubo evidencia de

genotoxicidad en la prueba de micronúcleos in vivo en ratas.
No se observó evidencia de deterioro de la fertilidad en los estudios reproductivos realizados en ratas macho y hembra con dosis de Fluticasona furoato inhalado de hasta 24 y 91 mcg/kg/día, respectivamente (alrededor de 2 y 7 veces, respectivamente, la dosis intranasal diaria máxima recomendada en adultos sobre una base de mcg/m2).

Reacciones Adversas:

El uso de corticoides sistémicos y locales puede causar lo siguiente:
- Epistaxis, úlceras, infección por Candida albicans, retraso en la cicatrización de heridas.
- Cataratas y glaucoma.
- Inmunosupresión.
- Efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), incluida reducción del crecimiento.

Experiencia en los ensayos clínicos
Los datos de seguridad descriptos a continuación reflejan la exposición al producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal en 1.563 pacientes con rinitis estacional o perenne de 9 ensayos clínicos controlados de 2 a 12 semanas de duración. Los datos de adultos y adolescentes se basan en 6 ensayos clínicos en los cuales 768 pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne (473 mujeres y 295 hombres de 12 años y más) recibieron tratamiento con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal en dosis de 110 mcg una vez al día durante 2 a 6 semanas. La distribución racial de los pacientes adultos y adolescentes que recibieron producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal fue 82% raza blanca, 5% raza negra, 13% otra raza. Los datos de los pacientes pediátricos se basan en 3 ensayos clínicos en los cuales 795 niños con rinitis estacional o perenne (352 mujeres y 443 varones de 2 a 11 años) recibieron tratamiento con producto referente de Fluticasona Furoato en dosis de 55 ó 110 mcg una vez al día durante 2 a 12 semanas. La distribución racial de los pacientes pediátricos que recibieron producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal fue 75% raza blanca, 11% raza negra, 14% otra raza. Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Adultos y adolescentes de 12 años y más: En general se notificaron reacciones adversas con aproximadamente la misma frecuencia en los pacientes tratados con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal y los que recibieron placebo. Menos del 3% de los pacientes de los ensayos clínicos discontinuó el tratamiento por reacciones adversas. La tasa de retiro de pacientes que recibieron producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal fue similar o inferior a la tasa observada en los pacientes que recibieron placebo. En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas frecuentes (>1% en cualquiera de los grupos de pacientes que recibieron producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal) que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes de 12 años y más tratados con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas con una incidencia >1% en los ensayos clínicos controlados de 2 a 6 semanas de duración con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional o perenne.

Evento adverso	Pacientes adultos y adolescentes de 12 años y más	
	Vehículo Placebo (n = 774)	Referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal 110 mcg una vez al día (n = 768)
Cefalea	54 (7%)	72 (9%)
Epistaxis	32 (4%)	45 (6%)
Dolor faringolaríngeo	8 (1%)	15 (2%)
Úlceras nasales	3 (<1%)	11 (1%)
Dolor de espalda	7 (<1%)	9 (1%)

No hubo diferencias en la incidencia de reacciones adversas según el sexo o la raza. Los ensayos clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si responden de manera

diferente a los sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos de 2 a 11 años: En los 3 ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos de 2 a 3% en cualquiera de los grupos de pacientes que recibieron producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal), que ocurrieron con más frecuencia en los pacientes de 2 a 11 años tratados con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas con una incidencia >3% en los ensayos clínicos controlados de 2 a 12 semanas de duración con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal en pacientes pediátricos con rinitis alérgica estacional o perenne.

Evento adverso	Pacientes pediátricos de 2 a <12 años		
	Vehículo Placebo (n = 429)	Producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal 55 mcg una vez al día (n = 369)	Producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal 110 mcg una vez al día (n= 426)
Cefalea	31 (7%)	28 (8%)	33 (8%)
Nasofaringitis	21 (5%)	20 (5%)	21 (5%)
Epistaxis	19 (4%)	17 (5%)	17 (4%)
Pirexia	7 (2%)	17 (5%)	19 (4%)
Dolor faringolaríngeo	14 (3%)	16 (4%)	12 (3%)
Tos	12 (3%)	12 (3%)	16 (4%)

No hubo diferencias en la incidencia de reacciones adversas según el sexo o la raza. Se observó pirexia con más frecuencia en niños de 2 a <6 años que en niños de 6 a <12 años.

Ensayo de seguridad a largo plazo (52 semanas): En un ensayo de seguridad a largo plazo, controlado con placebo, de 52 semanas, 605 pacientes (307 mujeres y 298 varones de 12 años y más) con rinitis alérgica perenne recibieron tratamiento con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal 110 mcg una vez al día durante 12 meses y 201 recibieron tratamiento con un spray nasal de placebo. Si bien el tipo y la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas fueron similares entre los grupos de tratamiento, la epistaxis fue más frecuente en los pacientes tratados con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal (123/605, 20%) que en los pacientes que recibieron placebo (17/201, 8%). La epistaxis tendió a ser más grave en los pacientes tratados con producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal. Los 17 casos de epistaxis informados en los pacientes que recibieron placebo fueron leves, mientras que 83, 39, y 1 de los 123 eventos de epistaxis en total en pacientes tratados con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal fueron leves, moderados y graves, respectivamente. Ningún paciente experimentó perforación del tabique nasal durante este ensayo.

Precauciones y Advertencias:

Efectos nasales locales:
Epistaxis y ulceración nasal: En estudios clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observó epistaxis y ulceración nasal con más frecuencia, y algunos casos de epistaxis fueron más graves, en pacientes tratados con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal que en los que recibieron placebo.

Infección por Candida: Se observó evidencia de infecciones nasales locales con Candida albicans en los exámenes nasales de 7 de 2.745 pacientes tratados con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal durante los ensayos clínicos, y se notificó como evento adverso en 3 pacientes. El desarrollo de esta infección puede requerir tratamiento local apropiado y la discontinuación del uso de Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis. Por lo tanto, se deberá examinar periódicamente a los pacientes que usen Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/ dosis durante varios meses o más para detectar evidencia de infección por Candida u otros signos de efectos adversos en la mucosa nasal.

Perforación del tabique nasal: Se informaron casos de perforación del tabique nasal en pacientes después de la aplicación intranasal de corticoides. No se observaron casos de perforación del tabique nasal en los estudios clínicos realizados con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal.

Retraso en la cicatrización de heridas: Debido al efecto inhibidor de los corticoides sobre la cicatrización de heridas, los pacientes que hayan experimentado úlceras nasales, cirugía nasal, o traumatismo nasal recientes no deberán usar Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis hasta después de que hayan cicatrizado.

Glaucoma y cataratas:
Los corticoides nasales e inhalados pueden provocar el desarrollo de glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se justifica un control estricto de los pacientes con cambios en la visión o antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma, y/o cataratas.
La formación de glaucoma y cataratas se evaluó con mediciones de la presión intraocular y exámenes con lámpara de hendidura en 1 estudio controlado de 12 meses en 806 adultos y adolescentes de 12 años y más y en 1 estudio controlado de 12 semanas en 558 niños de 2 a 11 años. Los pacientes tenían rinitis alérgica perenne y recibieron tratamiento con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal (110 mcg una vez al día en adultos y adolescentes, y 55 ó 110 mcg una vez al día en niños) o placebo. La presión intraocular permaneció dentro del rango normal (<21 mmHg) en ≥98% de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en ambos estudios. Sin embargo, en el estudio de 12 meses en adolescentes y adultos, 12 pacientes, todos tratados con el producto referente en dosis de 110 mcg una vez al día, tuvieron aumentos de la presión intraocular por encima de los niveles normales (≥21mmHg). En 7 pacientes del mismo estudio (6 tratados con producto referente en dosis de 110 mcg una vez al día y 1 paciente tratado con placebo) se identificaron cataratas que no estaban presentes al inicio.

Inmunosupresión:
Las personas que usan fármacos inhibidores del sistema inmunológico son más propensas a infecciones que los individuos sanos. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener un curso más serio o incluso fatal en niños o adultos susceptibles que usan corticoides. En niños o adultos que no tuvieron estas enfermedades o no han sido inmunizados apropiadamente, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. No se conoce la manera en que la dosis, la vía de administración y la duración de la administración de corticoides afectan el riesgo de desarrollar una infección diseminada. Tampoco se conoce la contribución de la enfermedad subyacente y/o el tratamiento previo con corticoides al riesgo. Si un paciente está expuesto a la varicela, se puede indicar profilaxis con inmunoglobulina de varicela zóster (VZIG, por sus siglas en inglés). Si un paciente está expuesto al sarampión, se puede indicar profilaxis con inmunoglobulina (IG) intramuscular combinada. (Ver los prospectos correspondientes y la información completa para prescribir de VZIG e IG.) En el caso de desarrollo de varicela o sarampión, se puede considerar el tratamiento con antivirales.
Los corticoides deberán usarse con cuidado, si es que se usan, en pacientes con tuberculosis activa o latente de las vías respiratorias, o en infecciones fúngicas o bacterianas no tratadas, infecciones sistémicas virales o parasitarias, o herpes simple ocular debido a la posibilidad de empeoramiento de estas infecciones.

Efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal:
Hipercorticismo y supresión suprarrenal: Cuando los corticoides intranasales se usan en dosis superiores a las recomendadas o en personas sensibles en las dosis recomendadas, pueden aparecer efectos sistémicos de los corticoides como hipercorticismo y supresión suprarrenal. Si se observan dichos cambios, la dosis de Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis deberá discontinuarse lentamente, de acuerdo con los procedimientos aceptados para la discontinuación del tratamiento con corticoides orales.
El reemplazo de un corticoide sistémico por un corticoide tópico puede acompañarse de signos de insuficiencia suprarrenal. Además, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticoides, por ej., dolor articular y/o muscular, lasitud, y depresión. Se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes tratados previamente con corticoides sistémicos por períodos prolongados y cambiados a corticoides tópicos para detectar insuficiencia suprarrenal aguda en respuesta al estrés. En pacientes con asma u otras enfermedades que requieren tratamiento a largo plazo con corticoides sistémicos, las disminuciones rápidas de las dosis de corticoides sistémicos pueden causar una exacerbación grave de sus síntomas.

Uso de inhibidores de CYP3A:
No se recomienda la coadministración con ritonavir debido al riesgo de efectos sistémicos secundarios al aumento de la exposición a Fluticasona furoato. Proceder con cuidado si se administra Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis junto con otros inhibidores potentes de CYP3A4, como el ketoconazol.

Efecto sobre el crecimiento:
Los corticoides pueden reducir la velocidad de crecimiento cuando se administran en niños. Se deberá controlar sistemáticamente el crecimiento en pacientes pediátricos que reciben Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides intranasales, incluido Fremaval

Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis, titular la dosis de cada paciente a la dosis más baja que controle eficazmente sus síntomas.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES ESPECÍFICAS

Uso en niños:
Los ensayos clínicos controlados con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal incluyeron 1.224 pacientes de 2 a 11 años y 344 adolescentes de 12 a 17 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluticasona Furoato Spray Nasal en niños menores de 2 años.
Los ensayos clínicos controlados demostraron que los corticoides intranasales pueden reducir la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos. Este efecto se observó en ausencia de evidencia de laboratorio de supresión del eje HHS, lo que indica que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible de exposición a corticoides sistémicos en pacientes pediátricos que algunas de las pruebas de la función del eje HHS comúnmente utilizadas. Se desconocen los efectos a largo plazo de la reducción de la velocidad de crecimiento asociada con los corticoides intranasales, incluido el impacto en la estatura final del adulto. No se ha estudiado adecuadamente el potencial de “recuperación” del crecimiento tras la discontinuación del tratamiento con corticoides intranasales. Se deberá controlar periódicamente (por ej., mediante estadiometría) el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben corticoides intranasales, incluido Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis. Se deberán considerar los potenciales efectos del tratamiento prolongado sobre el crecimiento frente a los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos/beneficios de las alternativas de tratamiento.
Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides intranasales, incluido Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis, la dosis de cada paciente deberá titularse a la dosis mínima efectiva para controlar sus síntomas.
No puede excluirse el potencial de inhibición del crecimiento de Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis en pacientes sensibles o cuando se administra en dosis superiores a las recomendadas.

Uso en ancianos:
Los estudios clínicos del producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años y más para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano deberá ser cuidadosa, usualmente comenzando en el límite inferior del rango de dosis, lo que refleja la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática:
Usar Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES
- Efectos nasales locales:
Se deberá informar a los pacientes que el tratamiento con Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis puede causar reacciones adversas, las cuales incluyen epistaxis y úlceras nasales. También puede producirse infección por Candida durante el tratamiento con Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis. Además, los corticoides nasales están asociados a perforación del tabique nasal y retraso en la cicatrización de heridas. Los pacientes que hayan tenido úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal recientes no deberán usar Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis hasta después de la cicatrización.

- Cataratas y glaucoma:
Se deberá informar a los pacientes que el uso de corticoides nasales e inhalados está asociado con glaucoma y cataratas. Los pacientes deberán informar a su médico si notan algún cambio en la visión durante el tratamiento con Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis.

- Inmunosupresión:
Se deberá advertir a los pacientes que estén recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoides que eviten la exposición a la varicela y al sarampión y, si están expuestos, que consulten a su médico sin demora. Se deberá informar a los pacientes sobre el potencial empeoramiento de tuberculosis, infecciones fúngicas, bacterianas,

virales o parasitarias, o herpes simple ocular existentes.

- Uso diario para un mejor efecto:
Los pacientes deberán usar Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis en forma regular una vez al día para lograr un óptimo efecto. Al igual que otros corticoides, Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis no tiene un efecto inmediato sobre los síntomas de la rinitis. Si bien generalmente se logra una mejora significativa dentro de las 24 horas en pacientes con rinitis alérgica estacional y de los 4 días en pacientes con rinitis alérgica perenne, el máximo beneficio puede tardar varios días/ en alcanzarse. El paciente no deberá aumentar la dosis indicada sino que deberá comunicarse con el médico si los síntomas no mejoran o si la condición empeora.

- Evitar el contacto del medicamento con los ojos:
Se deberá informar a los pacientes que eviten aplicar Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis en los ojos.

- Interacciones medicamentosas potenciales:
Se deberá advertir a los pacientes que no se recomienda la coadministración de Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis y ritonavir y que deben tener cuidado si se coadministra con ketoconazol.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Efectos teratogénicos: Embarazo, categoría C. Se demostró que los corticoides son teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica en niveles de dosis relativamente bajos.
No se observaron efectos teratogénicos en ratas y conejos con dosis de Fluticasona furoato inhalado de hasta 91 y 8 mcg/kg/día, respectivamente (alrededor de 7 y 1 veces la dosis intranasal diaria máxima recomendada en adultos, respectivamente, sobre una base de mcg/m2). Tampoco se observaron efectos sobre el desarrollo pre o posnatal en ratas tratadas con dosis inhaladas de hasta 27 mcg/kg/día durante la gestación y la lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis intranasal diaria máxima recomendada en adultos sobre una base de mcg/m2).
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis deberá usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: Puede ocurrir hipoadrenalismo en bebés de madres que recibieron corticoides durante el embarazo. Se deberá controlar cuidadosamente a estos niños.

Madres Lactantes:
Se desconoce si Fluticasona furoato se excreta en la leche materna. Sin embargo, se han detectado otros corticoides en la leche materna. Debido a que no se cuenta con datos de ensayos controlados sobre el uso de furoato de fluticasona intranasal en madres lactantes, se deberá proceder con cuidado si se administra Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/ dosis a una mujer lactante.

Interacciones:

La Fluticasona furoato se elimina por metabolismo de primer paso extenso mediado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. En un estudio de interacciones medicamentosas con el producto referente de Fluticasona furoato intranasal y el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol administrado en una sola dosis diaria de 200 mg durante 7 días, 6 de 20 sujetos tratados con Fluticasona furoato y ketoconazol tuvieron niveles medibles aunque bajos de Fluticasona furoato en comparación con 1 de 20 que recibieron Fluticasona furoato y placebo. Sobre la base de este estudio y de la baja exposición sistémica, hubo una reducción del 5% en los niveles séricos de cortisol de 24 horas con ketoconazol en comparación con placebo. Los datos de este estudio deberán interpretarse con cuidado debido a que el estudio se realizó con 200 mg de ketoconazol una vez al día en lugar de 400 mg, que es la dosis máxima recomendada. Por lo tanto, se requiere precaución al coadministrar Fluticasona Furoato y ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
En función de los datos obtenidos con otro glucocorticoide metabolizado por CYP3A4, Fluticasona propionato, no

se recomienda la coadministración de Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis y ritonavir, un potente inhibidor de CYP3A4, debido al riesgo de efectos sistémicos secundarios al aumento de la exposición a Fluticasona furoato. La alta exposición a corticoides aumenta el potencial de efectos secundarios sistémicos, como la supresión de cortisol.
Los datos de inducción e inhibición enzimática indican que es poco probable que Fluticasona furoato altere significativamente el metabolismo de otros compuestos mediado por el citocromo P450 en dosis intranasales clínicamente relevantes.

Sobredosificación:

La sobredosis crónica puede causar signos/síntomas de hipercorticismo. No hay datos sobre los efectos de la sobredosis aguda o crónica con el producto referente de Fluticasona Furoato Spray Nasal. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica y en ausencia de hallazgos sistémicos agudos relacionados con el fármaco en los estudios clínicos (con dosis de hasta 440 mcg/día durante 2 semanas [4 veces la dosis diaria máxima recomendada]), es poco probable que la sobredosis requiera otro tratamiento que no sea la observación.
Se administraron dosis intranasales de hasta 2.640 mcg/día (24 veces la dosis recomendada en adultos) de Fluticasona furoato a voluntarios sanos durante 3 días. Los estudios de dosis únicas y repetidas de Fluticasona furoato inhalado por vía oral en dosis de 50 a 4,000 mcg revelaron disminución del cortisol sérico medio con dosis de 500 mcg o mayores. La mediana de la dosis letal oral en ratones y ratas fue >2.000 mg/kg (alrededor de 74.000 y 147.000 veces, respectivamente, la dosis intranasal diaria máxima recomendada en adultos y 52.000 y 105.000 veces, respectivamente, la dosis intranasal diaria máxima recomendada en niños, sobre una base de mcg/m2).
La sobredosis aguda con la forma farmacéutica intranasal es poco probable debido a que 1 frasco de Fremaval Suspensión para Nebulización Nasal 27,5 mcg/dosis contiene aproximadamente 3 mg de Fluticasona furoato, y la biodisponibilidad de Fluticasona furoato es <1% para 2,64 mg/día administrados por vía intranasal y del 1% para 2 mg/día administrados en una solución oral.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

FUNGIUM CREMA

Antimicótico



Descripcion:

FUNGIUM contiene ketoconazol, un antimicótico derivado de imidazol que puede ser usado oralmente o en forma tópica como crema.

Composición:

Cada 100 gramos de FUNGIUM crema dérmica contiene:
Ketoconazol 2,00 gramos
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo con 15 g

Propiedades Farmacológicas:

Ketoconazol es un agente antifúngico, derivado sintético del imidazol, que por vía tópica es ampliamente usado como coadyuvante del tratamiento sistémico de las micosis superficiales y para el tratamiento de distintas dermatomicosis, entre ellas infecciones de candida en la piel, piritiasis vesicolor, dermatitis seborreica, tiñas de diferentes etiologías y de distinta severidad.

MECANISMO DE ACCIÓN
Ketoconazol generalmente posee una acción como fungiestático, pero en altas concentraciones es fungicida. Aunque el mecanismo exacto de acción de ketoconazol no ha sido determinado, se ha sugerido que la actividad de la droga puede ser el resultado de la interferencia de la síntesis del ergosterol., ketoconazol presumiblemente ejerce su actividad antifúngica alterando las membranas celulares, aumentando su permeabilidad y, por consecuencia, la inhibición del crecimiento fúngico.

También se propone como un segundo mecanismo de acción de ketoconazol la inhibición de la absorción de los precursores de ADN y ARN y la inhibición de la síntesis de las enzimas oxidativas en el microorganismo.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
Prácticamente no se absorbe por la vía tópica, las concentraciones séricas de ketoconazol después de la aplicación tópica son insignificantes.

Indicaciones:

Tratamiento tópico de infecciones de la piel: tiena corporis, tinea cruris, tinea manus y tinea pedís causadas por Trichophyton sp., Mocrosporum sp. Y Epidermophyton sp. Tratamiento tópico de la dermatitis seborreica asociada a infecciones por Pityrosporum ovale. Tratamiento tópico de la candidiasis cutánea por Cándida albicans y de Tinea versicolor causada por malassezia furfur.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Aplicar dos veces al día FUNGIUM crema tópica en la zona afectada, frotar suavemente la zona afectada y la zona circundante. El tratamiento dura dos semanas.

Contraindicaciones:

Ketoconazol esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componente de la formula, incluyendo otros fármacos imidazólicos.

Carcinogenesis:

Mutagenicidad y carcinogenicidad
En estudios in vitro con ketoconazol en el test de Ames no ha demostrado que el medicamento sea mutagénico. No hubo evidencia de mutagenicidad durante las etapa de desarrollo de las células germinales. Tampoco hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio a largo plazo en ratones y ratas.

Reacciones Adversas:

Ketoconazol aplicado por vía tópica parece tener un bajo orden de toxicidad y es generalmente bien tolerado.

Los efectos adversos que se han descrito hasta en un 5% de los pacientes tratados con ketoconazol crema al 2%, han consistido principalmente en reacciones locales, como irritación, prurito y ardor. Otras reacciones que ocurren en hasta el 1% de los pacientes, se producen en la zona donde se aplico la crema, estas reacción son: sequedad, eritema, irritación, parestesia, exantema, y fiebre.

En raras ocasiones se han descrito reacciones alérgicas dolorosas, caracterizadas por la inflamación y la hinchazón localizada, tras la aplicación tópica de ketoconazol al 2%.

En raras ocasiones, ketoconazol al 2% o alguno de sus excipientes se ha asociado con dermatitis de contacto o fotosensibilidad.

Reacciones de sensibilización cruzada, como la dermatitis de contacto, pueden ocurrir entre los angentes anti-fúngicos derivados del imidazol,

Precauciones y Advertencias:

Se ha observado hepatitis y, en altas dosis, la disminución en los niveles séricos de testosterona y ACTH inducida por corticosteroides tras la administración de ketoconazol por vía oral; estos efectos no se han observado con la aplicación de ketoconazol crema tópica. Si se produce irritación, el uso de la crema debe

interrumpirse y el médico debe ser contactado.

Si aparecen signos de irritación o sensibilización los pacientes deben contactar a su médico. Si ocurre una reacción de sensibilidad o irritación de la piel durante el tratamiento con ketoconazol crema tópica, el tratamiento debe suspenderse.

Los pacientes deben ser instruidos de contactar a su médico, si después de expirado el periodo de tratamiento prescrito la piel no presenta mejora o si la enfermedad empeora.

Ketoconazol crema tópica esta destinado sólo para la aplicación tópica en la piel y no debe administrarse por vía oral o aplicarse en los ojos, ni debe ser administrado intravaginalmente.

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con ketoconazol crema al 2% en los niños. Ketoconazol crema al 2% se ha utilizado sin efectos adversos inusuales en un número limitado de niños entre los 2 días y los 12 años de edad.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen ensayos adecuados y bien controlados en embarazadas. Sólo debe administrarse cuando el beneficio potencial supera al riesgo potencial para el feto.

Ketoconazol ha demostrado causar reacciones adversas en el feto cuando se administra por vía oral a ratas preñadas en dosis 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Aunque estos efectos pueden reflejar una especial toxicidad materna en ratas hembras a ketoconazol, no existen estudios adecuados y controlados con ketoconazol en mujeres embarazadas.

Ketoconazol 2% en crema sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos del feto.

Lactancia: Dado que no se sabe si ketoconazol se distribuye en la leche tras la aplicación tópica, se debe tener precaución cuando se administra a mujeres que dan de mamar.

Si se utiliza durante la lactancia y ketoconazol se aplica en el pecho, se debe tener el cuidado de evitar la ingestión accidental por parte del bebé.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con del uso de ketoconazol administrado por vía tópica.

Sobredosificación:

No existe información sobre la sobredosificación de ketoconazol administrado por vía tópica, tampoco existe información en caso de ingestión accidental del contenido del pomo de ketoconazol crema. En caso de ocurrir alguna de las dos condiciones mencionadas antes, se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

GESIX

Antiinflamatorio no esteroidal



Bibliografia:

1. Folleto producto CELECOXIB, publicado por la FDA, con Fecha Abril 2011.
2. Folleto Paciente CELECOXIB, publicado por ISP.

Descripcion:

GESIX está compuesto por celecoxib, una droga antiinflamatoria no esteroidal (AINE).

Composición:

Cada cápsula contiene:
Celecoxib 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 y 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN

Se cree que el mecanismo de acción de celecoxib se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX 2). Celecoxib no inhibe la isoenzima ciclooxigenasa-1 (COX 1) a concentraciones terapéuticas en seres humanos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: El peak plasmático de celecoxib se alcanza aproximadamente a las 3 horas después de su administración oral. En condiciones de ayuno, tanto la concentración máxima plasmática (Cmax) como el área bajo la curva (ABC) son dosis proporcional sobre una dosis de 200 mg dos veces al día. En dosis más altas, existen menos incrementos proporcionales de Cmax y de ABC. Con dosis múltiples, las condiciones se alcanzan como máximo durante o antes del quinto día.

Cuando se administra cápsulas de celecoxib en conjunto con comidas altas en grasa los peaks de niveles plasmáticos se retrasaron alrededor de 1 a 2 horas con un incremento en la absorción total (ABC) de 10% a 20%.

Cuando se coadministra celecoxib en conjunto con antiácidos que contengan aluminio y/o magnesio el resultado es una reducción en los niveles de concentración plasmática de celecoxib con un disminución de un 37% en Cmax y un 10% en el ABC. Celecoxib a dosis de hasta 200 mg dos veces al día se puede administrar sin tener en cuenta horario de las comidas. A dosis más altas (400 mg dos veces al día) se debe administrar junto a las

comidas para mejorar la absorción.

Distribución: Celecoxib tiene un alto grado de unión a proteínas (~97%) dentro del rango de dosis terapéutico. Estudios in vitro indican que celecoxib se une a albúmina principalmente y en menor medida a 1-glicoproteínas ácidas. El volumen de distribución aparente (Vd) en estado estacionario es de 400 L aproximadamente. Celecoxib no está unido preferentemente a los glóbulos rojos.

Metabolismo: El metabolismo de celecoxib se realiza principalmente a través del citocromo P450 2C9. En el plasma humano se han identificado tres metabolitos: un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónido. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de la COX1 o de la COX2.

Excreción: Celecoxib es eliminado principalmente por metabolismo hepático con un escaso porcentaje (< 3%) de la droga recuperada sin modificar en la orina y en las heces. La vida media efectiva es de 11 horas aproximadamente en condiciones de ayuno. El clearance plasmático aparente (CL/F) es alrededor de 500 mL/min.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efecto de la raza: La bibliografía menciona un meta análisis de estudios farmacocinéticos donde sugieren un mayor Área Bajo la Curva (ABC) de aproximadamente un 40% en personas de raza negra en comparación a la raza caucásica.

Pacientes geriátricos: En estado estacionario, sujetos geriátricos (mayores 65 años) tienen un Cmax 40% más alto y un ABC 50% más alto, comparado con sujetos jóvenes. Generalmente no es necesario el ajuste de dosis.

Deterioro de la función hepática: Un estudio farmacocinético en sujetos con deterioro hepático leve y deterioro hepático moderado demostró que en estado estacionario el ABC de celecoxib aumenta alrededor de 40% y 180%, respectivamente, en comparación a sujetos sanos. Por lo tanto, la dosis diaria de celecoxib debe reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático moderado. No hay estudios con sujetos con daño hepático severo. El uso de celecoxib en pacientes con daño hepático severo no es recomendado.

Deterioro de la función renal: En un estudio de comparación cruzado, el ABC de celecoxib fue aproximadamente un 40% más bajo en pacientes con insuficiencia renal crónica (filtración glomerular 35-60 mL/min) que en sujetos con función renal normal. No se encontró una relación significante entre la filtración glomerular y el clearance de celecoxib. Celecoxib no es recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Indicaciones:

GESIX está indicado para:
Tratamiento sintomático de la osteoartritis, y de la artritis reumatoide
Alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante
Manejo del dolor agudo
Tratamiento de la dismenorrea primaria

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

En general debe utilizarse la menor dosis efectiva. Estas dosis pueden ser tomadas independientemente de los horarios de las comidas.

Osteoartritis: La dosis recomendada para el alivio de signos y síntomas de la osteoartritis es 200 mg por día administrado en una sola dosis.

Artritis Reumatoide: La dosis recomendada para el alivio de signos y síntomas de la artritis reumatoide es 200 mg

dos veces al día.

Espondilitis Anquilosante: La dosis recomendada para el manejo de signos y síntomas de espondilitis anquilosante es 200 mg en una sola dosis (una cápsula por día). Si no se observan efectos después de 6 semanas, se puede aumentar la dosis a 400 mg por día. Si no se observan efectos después de 6 semanas con 400 mg al día, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Dolor Agudo y Dismenorrea Primaria: La dosis inicial recomendada de GESIX es de 400 mg, seguida de una dosis de 200 mg si fuese necesario en el primer día. En los días siguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día si fuese necesario.

Adultos mayores: generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. Sin embargo, para los pacientes mayores con un peso menor a 50 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis recomendada más baja.

Insuficiencia hepática: no es necesario hacer un ajuste a la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Iniciar celecoxib con la menos dosis recomendada en pacientes con artritis o dolor y con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).
Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados.

Contraindicaciones:

GESIX está contraindicado en los siguientes casos:

Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmos y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales asmáticas severas.

No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

No debe usarse GESIX si el paciente ha demostrado tener reacción alérgica a medicamentos de tipo sulfonamidas.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a celecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto.

El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardiaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardiaca de grado II a IV.

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causar malformaciones en especies animales. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Defunción hepática grave (albumina sérica < 25 g/L o Child-Pugh ≥ 10).

Carcinogenesis:

Celecoxib no fue carcinogénico en ratas en estudios de 2 años de duración
Celecoxib no fue mutagénico en el Test de AMES
Celecoxib no redujo la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis orales de hasta 600 mg/Kg/día

Reacciones Adversas:

A continuación se describen las reacciones adversas que se observaron en estudios clínicos realizados a más de 8500 pacientes con celecoxib.

Reacciones adversas observadas en el 2% de los pacientes:
Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas.
Generales: Dolor de espalda, edema periférico, lesiones accidentales.
Sistema Nervioso: Mareos, cefaleas.
Psiquiátricos: Insomnio.
Respiratorios: Faringuitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior.
Piel: Rash

Reacciones adversas observadas en el 0,1 – 1,9% de los pacientes:
Gastrointestinales: Constipación, diverticulitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, hernia hiatal, melena, boca seca, estomatitis, trastornos dentales, vómitos.
Cardiovasculares: Hipertensión agravada, angina de pecho, enfermedad coronaria, infarto de miocardio.
Generales: Alergia agravada, reacción alérgica, astenia, dolor de pecho, quiste no especificado, edema generalizado, edema facial, fatiga, fiebre, acaloramiento, síntomas gripales, dolor, dolor periférico.
Sistema Nervioso: Calambres de piernas, hipertonía, hipoestesia, migraña, parestesia, vértigo.
Audición y vestibular: Sordera, tinnitus.
Frecuencia y ritmo cardiaco: Palpitación, taquicardia.
Hígado y sistema biliar: Función hepática anormal, aumento en los niveles de SGOT, aumento en los niveles de SGPT.
Metabólicos y nutricionales: Aumento del BUN, aumento de la CPK, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipokalemia, aumento del NPN, aumento de la creatinina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso.
Musculoesqueléticos: Artralgia, artrosis, mialgia, sinovitis, tendinitis.
Plaquetas (hemorragia o coagulación): Equimosis, epistaxis, trombocitopenia.
Psiquiátricos: Anorexia, ansiedad, aumento del apetito, depresión, nerviosismo, somnolencia.
Hematológicos: Anemia
Respiratorios: Bronquitis, broncoespasmos, broncoespasmos agravados, tos, disnea, laringuitis, neumonía.
Piel y anexos: Alopecia, dermatitis, reacción de fotosensibilidad, prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, trastornos cutáneos, piel seca, aumento de la sudoración, urticaria.
Trastornos en el sitio de aplicación: Celulitis, dermatitis de contacto.
Urinarios: Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, frecuencia de micción, cálculos renales.

Reacciones adversas observadas en el < 0,1 de los pacientes:
Cardiovascular: Síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación ventricular, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, gangrena periférica, tromboflebitis, vasculitis, trombosis venosa profunda.
Gastrointestinal: Obstrucción intestinal, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, colitis con sangrado, perforación esofageal, pancreatitis, íleo.
Hígado y sistema biliar: Colelitiasis, hepatitis, ictericia, falla hepática.
Hematológico y sistema linfático: Trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplástica, pancitopenia, leucopenia.
Metabólicos: Hipoglicemia, hiponatremia.
Sistema nervioso: Ataxia, suicidio, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal fatal.
Sistema renal: Falla renal aguda, nefritis intersticial.
Piel: Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnsons, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Eventos trombóticos cardiovasculares: Celecoxib puede provocar un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral, que puede ser fatales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. El riesgo puede incrementarse con la dosis, la duración de uso y los factores de riesgo cardiovascular basales. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo. Al prescribir estos fármacos, los médicos deben tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, si son fumadores o presentan enfermedad arterial periférica. Para minimizar el riesgo potencial de un accidente cardiovascular adverso en pacientes tratados con celecoxib, se deberá utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan

efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas en cuanto al desarrollo de dichos eventos, inclusive en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cardiovascular seria y los pasos a tomar si esta ocurre.

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severas tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Se han producido reacciones anafilactoídeas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

Debido el riesgo de que se produzca eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

El uso crónico de celecoxib puede causar un aumento de graves eventos adversos cardiovasculares, como infarto al miocardio y accidente cerebrovascular, que puede ser fatal.

Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.

El uso concomitante con Ácido Acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar retención de fluidos además de edema periférico.

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardiaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Como con todos los AINEs, GESIX puede provocar la aparición de una nueva hipertensión o el empeoramiento de la hipertensión pre existente, lo que puede contribuir al aumento de incidencias de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman diuréticos del Asa o tiazidas pueden tener alteración de la respuesta a estas terapias a tomar AINEs. GESIX, al igual que con todos los AINEs, debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial debe controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con GESIX y en todo el curso de la terapia

GESIX es una sulfonamida y puede provocar efectos adversos graves en la piel, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Estos sucesos pueden ocurrir sin previo aviso y en pacientes sin alergia anterior conocida a sulfas. Se debe suspender a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

GESIX no sustituye a los corticosteroides. Los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides deben reducir de manera gradual la ingesta si se toma la decisión de suspender la corticoterapia.

Raras veces se ha visto pacientes con anemia que recibieron celecoxib. Se debe chequear a los pacientes en tratamiento a largo plazo. GESIX generalmente no afecta al conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, y no inhibe la agregación plaquetaria en las dosis usuales.

Uso en ancianos: En general, los ajustes de dosis no son necesarios en este tipo de pacientes. No obstante, en pacientes ancianos con un peso menor a 50 Kg, es recomendable iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada.

Uso pediátrico: Este medicamento no debe ser utilizado en menores de 18 años, ya que su seguridad no ha sido estudiada en niños.

Insuficiencia hepática: El uso de GESIX en pacientes con daño hepático severo no es recomendado.

Insuficiencia renal: GESIX no es recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Categoría D a partir de las 30 semanas de embarazo.
No se han realizado estudios con mujeres embarazadas. GESIX sólo deberá utilizarse durante el embarazo sólo cuando el beneficio justifique los potenciales riesgos para el feto. Se debe evitar el uso de GESIX durante el tercer trimestre de embarazo.
Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Lactancia: Debido a los potenciales efectos adversos en el lactante, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o de suspender el tratamiento con celecoxib, tomando en cuenta la importancia de la terapia para la madre.

Interacciones:

Generales: El metabolismo de celecoxib está mediado sobre todo por el citocromo P450(CYP)2C9 en el hígado, Celecoxib debe usarse con precaución cuando se coadministra con inhibidores del CYP2C9. Las interacciones significativas pueden ocurrir cuando se administran estas drogas juntas.

Warfarina: La actividad anticoagulante debe ser controlada, particularmente en los primeros días, luego de iniciar o cambiar el tratamiento con GESIX en aquellos pacientes que reciben warfarina o agentes similares, ya que los mismos poseen un riesgo aumentado de complicaciones por sangrado.

Litio: en sujetos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en pacientes que recibieron litio junto con celecoxib. Los pacientes tratados con litio deberán ser sometidos a un estricto control cuando inicie o suspenda el tratamiento con GESIX.

Ácido acetilsalicílico: GESIX puede utilizarse con dosis reducidas de ácido acetilsalicílico. No obstante, la administración concomitante entre GESIX y ácido acetilsalicílico pueden aumentar los índices de ulceración GI y de otras complicaciones en comparación con solamente el uso de GESIX. Debido a la falta de efectos plaquetarios, GESIX no se debe usar como sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y/o los ARA II. Esta interacción debe considerarse en pacientes que toman celecoxib al mismo tiempo que inhibidores de la ECA y/o ARA II. La administración simultanea de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, junto con inhibidores de ECA en pacientes de edad avanzada, con función renal reducida (incluso aquellos que se encuentran bajo tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, puede provocarles deterioro de la función renal, incluso posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles.

Fluconazol: La administración concomitante de fluconazol 200 mg diarios provocó un aumento dos veces mayor de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía citocromo P450CYP2C9 por

parte del fluconazol. El tratamiento con GESIX deberá comenzar a la mínima dosis recomendada en aquellos pacientes tratados con fluconazol.

Furosemida: Estudios clínicos, como también en post-marketing, muestran que los AINEs disminuyen el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas en algunos pacientes. Esta reacción se atribuye a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

Uso concomitante de AINEs: El uso concomitante de GESIX con otros AINEs, a excepción de ácido acetilsalicílico, debe ser evitado debido a que potencia el riesgo de aparición de efectos adversos.

Otras drogas: La bibliografía menciona estudios in vivo de efectos de celecoxib sobre la farmacocinética y/o farmacodinamia de gliburida, ketoconazol, metotrexato, fenitoína y tolbutamida, pero no se han hallado interacciones de importancia clínica.

Sobredosificación:

No se reportaron sobredosis con celecoxib durante ensayos clínicos. Dosis de hasta 2400mg/día por hasta 10 días en 12 pacientes no arrojaron resultados de toxicidad seria. Los síntomas tras una sobredosis aguda de AINEs incluyen: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos, y dolor epigástrico, que son generalmente reversibles con tratamiento de soporte. Puede suceder sangramiento gastrointestinal.

En raras ocasiones puede ocurrir hipertensión, falla renal aguda, depresión respiratoria y coma. Reacciones anafilácticas se han reportado después con una ingesta terapéutica de AINEs, y puede ocurrir después de una sobredosis.

Tratamiento general de la sobredosis:
En casos de sobredosis con AINEs, los pacientes deberán ser tratados mediante cuidados sintomáticos y de sostén. No existe antídoto específico. Se puede indicar emésis y/o carbón activado (60 a 100 g en pacientes adultos, 1 a 2 g/Kg en pacientes pediátricos) y/o catarsis osmótica dentro de las 4 horas de ingestión con síntomas o después de una sobredosis importante. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no resultar de utilidad debido al alto grado de unión a proteínas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

GINTOL

Suplemento Alimenticio



Descripcion:

Gintol es un suplemento alimenticio que contiene omega 3, ácido fólico, luteina, zeaxantina, vitaminas y minerales

Composición:

Cada cápsula para administración oral contiene:

Información nutricional	Por 100 g	1 porción	1 porción % *
Vitamina C (mg)	4168	40,00	67
Vitamina E (mg)	1250	12,00	60
Vitamina B1 (mg)	153	1,470	105
Vitamina B2 (mg)	178	1,710	107
Niacina (mg)	1667	16,00	89
Ácido pantonénico (mg)	625	6,00	60
Vitamina B6 (mg)	146	1,40	70
Biotina (mcg)	7918	76	25
Ácido fólico (mcg)	41675	400	200
Vitamina B12 (mcg)	260	2,5	250
Cobre (mg)	104	1,00	50
Hierro (mg)	1459	14,00	100
Zinc (mg)	1042	10,00	67
Manganeso (mg)	104	1,00	50
Selenio (mcg)	5730	55	79
Yodo (mcg)	15628	150	100
Cromo (mcg)	2084	20	57

* Porcentaje según dosis diaria recomendada

Presentaciones:

Estuche con 30 cápsulas blandas

Propiedades Farmacológicas:

Gintol es un suplemento alimenticio que contiene omega 3, ácido fólico, luteina, zeaxantina, vitaminas y minerales

Posología y Administración:

Administración por vía oral.
Dosis: 1 cápsula blanda al día

HEMOVAL

Suplemento de hierro



Descripcion:

HEMOVAL es un suplemento de Hierro polimaltosado, indicado en personas con déficit de hierro.

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Hierro (como complejo de Hierro III hidróxido polimaltosa) 100 mg
Excipientes c.s.

Cada mL de solución para gotas contiene:
Hierro (como complejo de hierro III hidróxido polimaltosa) 50 mg
Excipiente c.s.

Presentaciones:

Comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos
Gotas: Envase con frasco de 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

Hierro polimaltosado es un compuesto con alta biodisponibilidad después de su administración oral, especialmente en personas con déficit de hierro.
Diversos trabajos en hombres, mujeres y niños han demostrado su efectividad en el tratamiento del déficit de hierro y de la anemia.
El hierro polimaltosado es una macro molécula en la cual el hierro forma un complejo con grupos polisacáridos. Es altamente soluble en agua en un amplio rango de pH.

Las habituales sales de hierro pueden causar náuseas, vómitos, dolor abdominal, constipación y diarrea. La administración de Hierro con comidas mejora la tolerabilidad, pero en las sales tradicionales disminuye la biodisponibilidad. Las sales ferrosas, especialmente Sulfato ferroso, interactúan con comidas y con otros medicamentos causando efectos adversos en cerca del 40% de los casos. Adicionalmente el Sulfato ferroso genera altos niveles de Hierro no ligado a transferrina, el cual se asocia con estrés oxidativo.

Debido a sus propiedades, y a diferencia de las sales ferrosas, el Hierro polimaltosado es mejor administrarlo con comidas y probablemente en una dosis más alta que la que se utiliza en las habituales sales de Hierro.
Hierro polimaltosado no interactúa significativamente con las comidas o con otras drogas, con excepción el ácido ascórbico el cual muestra la tendencia a incrementar la absorción de Hierro.

La deficiencia nutricional de Hierro es muy común, y puede resultar de la ingesta inadecuada, disminución de la absorción, pérdida de sangre anormal, o incremento del requerimiento diario. El Hierro puede ser funcional (ej., hemoglobina, mioglobina, enzimas hemo y Hierro cofactor y transportador) o quedar almacenado como ferritina o

hemosiderina en el hígado, bazo, médula ósea y sistema reticuloendotelial. El Hierro juega un papel importante en el transporte de oxígeno mediante la hemoglobina. El contenido de hemoglobina (0,34% de Hierro) de la sangre es de 14 a 17 gramos por 100 mL en el hombre y en la mujer de 12 a 14g.

El Hierro se absorbe en forma inversamente proporcional a las reservas que existen en el organismo, probablemente de manera pasiva por la mucosa del intestino delgado, para luego ser transferido activamente a transferrina incorporándose a las células rojas en la médula ósea o en todo el cuerpo. La transferrina puede ser almacenada en la médula ósea, hígado y bazo. El Hierro es eliminado del organismo a través de la orina, bilis, sudor, heces y por células de descamación.
La manifestación más aguda de la deficiencia de Hierro es la anemia, que afecta el transporte de oxígeno hacia las distintas células del organismo.

La prevalencia de déficit de Hierro en la sangre se concentra en las mujeres, principalmente en jóvenes y embarazadas. El explosivo crecimiento en la etapa adolescente y la pérdida de sangre por la menstruación son factores que influyen en la disminución del Hierro corporal. Un déficit de Hierro en la sangre de una mujer en el primer y segundo trimestre del embarazo aumenta al doble el riesgo de nacimiento prematuro, y el riesgo de nacer bajo el peso normal aumenta en 3 veces. También existe una alta incidencia en niños lactantes, que se puede asociar al bajo peso al nacer o a un empobrecimiento de este mineral en la leche materna o a la sustitución de ésta por alimentos pobres en Hierro.

La prevención primaria del déficit de Hierro consiste en la ingesta adecuada en la dieta de este mineral, dejando la terapia con suplementos orales de Hierro para casos de mayor riesgo, incluyendo los casos de dadores de sangre crónicos y profilaxis en mujeres embarazadas. Esta terapia no responde para el caso de pacientes con insuficiencia renal cónica, por lo que la carencia de este mineral debe ser suplida con la administración Intra Venosa de Hierro.

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de los estados carenciales de Hierro por escaso aporte o mala absorción.

Usos:
Ante estados en que se presenta un déficit de Hierro, como anemia, embarazo, y diversas etapas del crecimiento.

Posología y Administración:

Via Oral
Dosis : Según prescripción médica

Comprimidos masticables
Tratamiento:
A partir de los 13 años y adultos
1 a 3 comprimidos masticables al día.

Mujeres embarazadas y madres que amamantan
Debe evaluarse individualmente la dosis a administrar.

Prevención:
A partir de los 13 años, adultos
1/2 a 1 comprimido masticable al día.

Mujeres embarazadas:
Desde la 13° semana 60 – 90 mg de Hierro elemental.

Se recomienda ingerir con o después de los alimentos.

Gotas
Se recomienda ingerir con o después de los alimentos.
Las dosis diarias recomendadas pueden ser divididas de 1 a 3 tomas.
Las dosis diarias recomendadas de hierro en caso de:

Tratamiento
Niños hasta 1 año 25 - 50 mg, equivalente: 10 a 20 gotas
Niños de 1 a 12 años 50 – 100 mg, equivalente: 20 a 40 gotas
Mujeres embarazadas Debe evaluarse individualmente la dosis a administrar.

Prevención
Niños hasta 1 año 15 - 25 mg, equivalente: 6 a 10 gotas
Niños de 1 a 12 años 25 – 50 mg, equivalente: 10 a 20 gotas
A partir de los 13 años adultos 50 – 100 mg, equivalente: 20 a 40 gotas
Mujeres embarazadas 60-90 mg, equivalente a 24 a 36 gotas

Prematuros
Se recomienda de 2,5 a 5 mg (1 a 2 gotas) de hierro por kg de peso corporal.

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.
Comprimidos: Este producto contiene aspartamo, no administrar a personas que padecen fenilcetonuria.

Reacciones Adversas:

En general es bien tolerado y raramente se presenta malestar gastrointestinal. Puede ocurrir constipación, diarrea, deposiciones oscuras, náuseas y/o dolor abdominal, pero carece de importancia clínica.

Precauciones y Advertencias:

No usar suplementos de Hierro en casos de anemia hemolítica, a menos que también exista un déficit de Hierro.
Se recomienda controles periódicos de los niveles sanguíneos para evaluar la frecuencia y continuación de la terapia.

Sobredosificación:

En caso de producirse se deben tomar las medidas estándar de soporte.
La intoxicación por Hierro puede manifestarse con ardor en el esófago y estómago, náuseas, vómitos, diarrea, constipación; en una intoxicación más severa pueden aparecer trastornos a nivel de Sistema Nervioso Central, acidosis metabólica, disfunción hepática y renal.

Tratamiento:
Si los síntomas de la intoxicación incluyen vómitos, se prefiere un lavado estomacal con una solución de bicarbonato de sodio, en lugar del uso de heméticos. Se usa deferoxamina como aditivo de la solución de lavado, actuando como agente quelante de Hierro, que impide su absorción.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

HIALOF HIDRA

Lubricante ocular Sin Preservantes



Bibliografia:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.

2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. Córnea, 1992, 11/4: 288-293.

3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, Jpn. J. Ophthalmol. 1996, 40/1: 62-65

4. Cornea 1992; 11(4):288-293

Descripcion:

Hialof Hidra contiene Hialuronato de Sodio, indicado como lubricante ocular.

Composición:

Hialof Hidra no contiene preservantes.

Cada 1 mL (20 gotas) de solución oftálmica estéril contiene:
Hialuronato de sodio: 2 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Hialuronato de Sodio: 0,2 g
Excipientes: Hipromelosa 2906, bifosfato de sodio anhidro, cloruro de sodio, fosfato bisódico anhidro, edetato disódico, agua purificada c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los

compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es una molécula destinada a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar con una esponja constituida por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre sus moléculas, con propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. La pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y la permanencia en el sitio de acción constituyen importantes características que influyen en su efecto terapéutico. Las moléculas de ácido hialurónico sometidas a altas velocidades de desplazamiento, como sería el caso del parpadeo, se alinean en la dirección del parpadeo, ofreciendo menor resistencia y haciéndose menos viscosas. Posteriormente, la elasticidad de las moléculas les permite recuperar su disposición molecular original, lo que facilita la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de ruptura de la película lagrimal lo que produce un rápido alivio de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca (cuadros inflamatorios oculares externos).

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender Hialof Hidra.

Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.

En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Si Ud. nota cualquier otro efecto molesto o intensificación de alguno de los mencionados anteriormente, consulte a su médico.

Precauciones y Advertencias:

Usted debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado alergia a este producto o alguna otra sustancia. Si presenta reacciones alérgicas debe discontinuar el tratamiento y acudir a su médico.

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar Hialof Hidra junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

En caso de desarrollar alguna infección oftálmica recurrente o si es sometido a alguna cirugía ocular en el transcurso del uso de este producto, debe contactarse inmediatamente con su médico.

Uso Pediátrico:
No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

Uso Geriátrico:
No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

Embarazo y Lactancia:

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

Ud. debe comunicar a su médico de todos los medicamentos que está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar Hialof Hidra , especialmente oftálmicos.

No se recomienda utilizar Hialof Hidra junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de Hialof Hidra solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja.

En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende Hialof Hidra a otra persona

HIALOF TH

Lubricante ocular Sin Preservantes



Bibliografia:

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro Nº 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.
Paraguay: Venta bajo receta. Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada. Reg. Prof. 2708. Venta autorizada por DINAVISA. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología en el Hospital del Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni; sito en Avda. Gral. Santos y T.S. Mongelos. Tel: (021) 220 – 418. Asunción – Paraguay.
República Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

Descripcion:

Los principales ingredientes de HIALOF® TH Solución Oftálmica son la trehalosa dihidratada y el hialuronato de sodio.
La trehalosa es una sustancia natural que está presente en muchas plantas y animales, los cuales pueden sobrevivir en condiciones de deshidratación extrema. Proporciona propiedades de protección e hidratación.
El hialuronato de sodio, el cual se encuentra de forma natural en el ojo, retiene agua para hidratar y lubricar la superficie del ojo. Mantiene la solución en la superficie ocular proporcionando un alivio duradero y reduciendo el tiempo de curación de la superficie ocular.
La combinación única de trehalosa dihidrato y hialuronato de sodio en HIALOF® TH Solución Oftálmica ofrece una protección, hidratación y lubricación duradera de la superficie ocular.

Composición:

Cada 1 ml (26 gotas) de solución oftálmica estéril contiene:
Hialuronato de sodio 1,5 mg
Trehalosa dihidratada 30,0 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Hialuronato de sodio 0,15 g
Trehalosa dihidratada 3,00 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

HIALOF® TH Solución Oftálmica
Frasco gotario con 10 ml de solución oftálmica.

Propiedades Farmacológicas:

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO
HIALOF® TH Solución Oftálmica es una solución estéril, hipotónica y libre de preservantes.
El envase OSD proporciona gotas a través de un filtro de 0,2 µm previniendo contaminaciones bacterianas sin la necesidad de utilizar conservantes.
Por tanto, HIALOF® TH Solución Oftálmica es suave con los ojos al no contener conservantes. La ausencia de conservantes permite proteger los tejidos oculares y además no produce reacciones a los usuarios que son sensibles a los conservantes.

BENEFICIOS, FUNCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN
HIALOF® TH Solución Oftálmica está recomendado en casos de molestias, escozor, sensación de cuerpo extraño o irritación en el ojo.

Dichos síntomas pueden estar causados por:
- Factores externos como el viento, el humo, la contaminación, el polvo, exposición a condiciones climáticas soleadas o frías, calefacción, aire acondicionado, viajes en avión, trabajo continuado delante de una pantalla de ordenador.
- Cirugía ocular, como cirugías refractivas o de cataratas.

HIALOF® TH Solución Oftálmica proporciona un confort inmediato que dura todo el día y alivia los síntomas de la sequedad ocular y del malestar producido tras la cirugía ocular.
HIALOF® TH Solución Oftálmica se tolera bien en la superficie ocular y puede ser utilizado por usuarios de cualquier tipo de lentes de contacto.

Los principales ingredientes de HIALOF® TH Solución Oftálmica son la trehalosa dihidratada y el hialuronato de sodio.
La trehalosa es una sustancia natural que está presente en muchas plantas y animales, los cuales pueden sobrevivir en condiciones de deshidratación extrema. Proporciona propiedades de protección e hidratación.
El hialuronato de sodio, el cual se encuentra de forma natural en el ojo, retiene agua para hidratar y lubricar la superficie del ojo. Mantiene la solución en la superficie ocular proporcionando un alivio duradero y reduciendo el tiempo de curación de la superficie ocular.
La combinación única de trehalosa dihidrato y hialuronato de sodio en HIALOF® TH Solución Oftálmica ofrece una protección, hidratación y lubricación duradera de la superficie ocular.

Indicaciones:

HIALOF® TH Solución Oftálmica está indicado para proteger, hidratar y lubricar el ojo para el tratamiento del síndrome del ojo seco de moderado a grave.
Solo uso ocular.

HIALOF® TH Solución Oftálmica es apto para uso en:
- Adultos.
- Niños: Padres o cuidadores deben administrarles el producto.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia en base al conocimiento actual.
- Usuarios de cualquier tipo de lentes de contacto.

Posología y Administración:

Uso: Oftálmico
Posología: 1 gota en cada ojo, de 4 a 6 veces al día.
No se necesita ningún tipo de formación particular para usar HIALOF® TH Solución Oftálmica.
• Lavarse las manos meticulosamente antes de su uso.
• No utilizar ninguna herramienta para abrir el envase.
• Cuando se utiliza HIALOF® TH Solución Oftálmica por primera vez, la primera gota tarda en salir debido al sistema de filtración del envase.

• Siga las indicaciones que se detallan en la sección “MODO DE APLICACIÓN”, en el PDF adjunto.

Contraindicaciones:

No inyectar ni ingerir.
No usar HIALOF® TH Solución Oftálmica si usted es alérgico a alguno de los ingredientes indicados.

Reacciones Adversas:

Se han notificado los siguientes efectos adversos: posibilidad rara de irritación ocular leve y enrojecimiento ocular.
En tales casos, los usuarios de lentes de contacto deben retirar sus lentes de contacto.
Cuando se usan gotas para los ojos, se pueden experimentar síntomas molestos como sensación de ardor, escozor, sensación de cuerpo extraño en el ojo y visión borrosa por un corto periodo de tiempo.
Si experimenta cualquier efecto adverso o sensación inusual tras usar este producto informe a su médico o químico farmacéutico.

Precauciones y Advertencias:

PRECAUCIONES DE USO
Producto de uso múltiple para un solo paciente.
No compartir envases entre diferentes personas para evitar contaminación cruzada.
Comprobar que el embalaje está intacto antes de usar el producto por primera vez.
Comprobar que el precinto del envase está intacto antes de usarlo por primera vez.
Para evitar contaminación, no tocar la punta del envase con ninguna superficie.
Contacte a su médico o químico farmacéutico si sus síntomas empeoran o no mejoran.

ADVERTENCIAS
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Después de su uso, no conduzca o use máquinas si su visión es borrosa: espere unos minutos hasta que su visión sea clara.
Esperar al menos 10 minutos entre la aplicación de dos productos oculares distintos.
Nunca diluir HIALOF® TH Solución Oftálmica o mezclar con otras soluciones.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este producto a otra persona.

HIDRIUM

Diurético



Descripcion:

HIDRIUM es una asociación de furosemida y amiloride, obteniéndose un potente efecto natriurético con la ventaja de conservar iones potasio y magnesio. La terapia con diuréticos es frecuentemente usada como complemento junto a otros antihipertensivos.

Composición:

Cada comprimido de HIDRIUM contiene:

Furosemida	40 mg
Amilorida (como clorhidrato dihidrato)	5 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Envase con 20 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

HIDRIUM es una asociación de eficaz acción diurética dada por la complementariedad de furosemida y amilorida, obteniéndose un potente efecto natriurético con la ventaja de conservar iones potasio y magnesio.

Por una parte furosemida es un diurético del asa capaz de aumentar la excreción de sodio, cloruro, potasio, hidrógeno, calcio, magnesio, amonio, bicarbonato y posiblemente fosfato; junto a un posible descenso del pH urinario. La máxima diuresis y la mayor pérdida de electrolitos es mayor con furosemida que con la mayoría de los otros diuréticos. Al igual que otros diuréticos, la eficacia de furosemida es independiente del equilibrio ácido-base del paciente.

Furosemida tiene algún efecto vasodilatador renal, disminuye la resistencia vascular renal y aumenta el flujo sanguíneo renal; además, de favorecer la síntesis de prostaglandinas o inhibir las enzimas encargadas de la degradación de estas (prostaglandinas A y E); favoreciendo la acción natriurética y diurética del fármaco. Furosemida produce una mejora hemodinámica cardiovascular tras su uso prolongado, produciendo el aumento de la capacidad venosa, reducción de la precarga y poscarga a nivel cardiaco. Los efectos vasculares, tanto renales como periféricos pueden contribuir en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto al miocardio.

Por otra parte amilorida es un diurético ahorrador de potasio, capaz de aumentar la excreción urinaria de sodio, bicarbonato, calcio, con poco o ningún aumento en la excreción de cloruro. Amilorida tiene menos actividad natriurética que furosemida o los diuréticos tiazídicos. La excreción urinaria de potasio disminuye durante el tratamiento con amilorida. La disminución en la excreción de potasio es más pronunciada cuando amilorida se da en combinación con un diurético que incremente la excreción de potasio (furosemida). La administración concomitante de amilorida con una diurético natriurético más potente resulta en efectos aditivos de ambas drogas

sobre la excreción urinaria de sodio y un efecto antagónico en la excreción de potasio. La excreción urinaria de magnesio también disminuye durante el tratamiento con amilorida. Amilorida disminuye la excreción urinaria de hidrógeno y aumenta la excreción de bicarbonato resultando un aumento en el pH urinario.

Esta asociación permite que los pacientes tratados con diuréticos como furosemida, eviten reemplazar la perdida de potasio con la ingesta de diversas sales de potasio. Amilorida es un diurético que minimiza la excreción de potasio, evitando en gran medida las reacciones adversas producto de la hipokalemia. Otra ventaja importante de esta asociación es que amilorida impide la toxicidad digitalica por perdida de potasio en pacientes tratados con diuréticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Furosemida es una sulfamida, diurético del asa de acción corta. El mecanismo exacto de acción no ha sido completamente dilucidado, pero se cree que furosemida se unen de forma reversible al co-transportador sodio, potasio, cloro en la pared luminal del asa ascendente de Henle, con lo cual inhibe la reabsorción activa de cloro y sodio e incrementa la excreción de potasio. Furosemida también inhibe la reabsorción de sodio y cloruro en los tubulos proximales y dístales. La incapacidad para reabsorber la sal, resulta en una mayor osmolalidad y disminuye la capacidad del riñón para reabsorber el agua. Furosemida también aumenta la eliminación de potasio, hidrógeno, calcio, magnesio, amonio, bicarbonato y posiblemente de fosfato.

Por otra parte amilorida actúa directamente sobre el túbulo distal de la nefrona al inhibir el intercambio de iones sodio-potasio. Aunque el mecanismo exacto de acción no ha sido completamente dilucidado, amilorida reduce la reabsorción de sodio en el túbulo distal por inhibición de los mecanismos de transporte celular de sodio y posiblemente del sistema de intercambio de iones sodio-hidrógeno. Los efectos de amilorida en el transporte de sodio producen reducciones en el diferencial de potencial eléctrico transtubular, que provoca la inhibición de la secreción tubular pasiva de potasio. Amilorida aparentemente también inhibe la excreción de iones de hidrógeno. A diferencia de la espironolactona, amilorida no inhiben competitivamente la aldosterona y la actividad diurética es independiente de la aldosterona.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
Furosemida:
La absorción puede ser irregular e incompleta, pero bastante rápida, posee una biodisponibilidad variable entre un 47% a un 70%. La biodisponibilidad disminuye a un 43%-46% en pacientes con enfermedad renal avanzada.

La absorción oral es más lenta en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva descompensada (ICC), en comparación con los pacientes con insuficiencia cardiaca compensada. En los pacientes descompensados existe una diferencia de un 27% en el tiempo necesario para alcanzar los niveles plasmáticos máximos y se ha observado un aumento del 29% en los niveles plasmáticos máximos. La absorción puede ser reducida a menos del 30% en pacientes con insuficiencia cardiaca o síndrome nefrótico. La tasa de absorción puede ser disminuida en pacientes con edema, pero la biodisponibilidad total se mantiene sin cambios.

El efecto diurético de la furosemida es evidente entre los 30 minutos a la primera hora después de la administración oral y el efecto máximo es evidente entre la primera y segunda hora después de la administración del medicamento. La duración de la acción es generalmente de 6-8 horas y el efecto hipotensor máximo puede no ser evidente hasta varios días después de comenzar la terapia con furosemida.

Amilorida:
Tras la administración oral, amilorida se absorbe aproximadamente entre un 30% a un 90% de la dosis de amilorida. La comida reduce la absorción gastrointestinal en cerca de un 30%, pero no afecta la velocidad de absorción.

El inicio de la actividad diurética de amilorida ocurre generalmente dentro de 2 a 3 horas después de la administración oral. En adultos sanos y en ayunas, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3 a 4 horas y el efecto terapéutico máximo se da entre las 6 y las 10 horas.

Distribución
Furosemida:
Furosemida posee una unión a proteínas plasmáticas del orden del 91 al 99%, uniéndose principalmente a la

albúmina, la unión a proteínas se puede reducir hasta en un 10% en pacientes con insuficiencia renal.

Sólo existe información limitada sobre la distribución de la furosemida, sin embargo se sabe que la droga atraviesa la placenta y se distribuye en la leche materna. furosemida posee un volumen de distribución de 0.2 L/Kg.

Amilorida:
El volumen de distribución aparente de amilorida ha sido calculado en 350 a 380 litros, lo que sugiere una distribución extra-vascular importante de la droga.

Aunque no se sabe si amilorida atraviesa la placenta en los seres humanos, la droga atraviesa la placenta en los animales. Lo mismo sucede con su distribución en la leche materna, amilorida se distribuye en la leche de los animales, pero no se sabe si amilorida se distribuye en la leche humana.

Metabolismo
Furosemida:
Aproximadamente el 10% de la dosis es metabolizada en el hígado. En presencia de insuficiencia renal grave, el hígado puede desempeñar un papel más importante, en la insuficiencia renal severa la eliminación no renal aumenta en más de 4 veces con respecto a lo normal. Estudios sugieren que el éster-glucurónido es el único, o al menos el metabolito más significativo.

Posee un tiempo de vida media de 30 a 120 minutos, en pacientes con insuficiencia renal grave, la vida media puede aumentar a 4 a 6 horas. La vida media en los pacientes cirróticos es sólo ligeramente mayor en comparación con pacientes normales. La vida media se prolonga en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva (aproximadamente 205 minutos), uremia, y cirrosis, así como en los recién nacidos, bebés prematuros y pacientes geriátricos.

Amilorida:
Basado en datos limitados, los que indican que no posee metabolismo hepático y que la vida media de amilorida varían entre 6 a 9 horas tras la administración de una dosis única en pacientes con función renal normal, sin embargo, se ha sugerido que la vida media de amilorida puede ser más prolongada en pacientes con falla renal en donde el tiempo de vida media puede llegar a ser de 143.5 horas.

Excreción
Furosemida:
Furosemida y su metabolito se excreta en la orina por filtración glomerular y por secreción túbular activa. En pacientes con función renal normal, aproximadamente el 50% es excretado en la orina dentro las 24 horas posteriores a la administración; el 69 a 97% de esta cantidad se excreta en las primeras 4 horas. El resto del fármaco se elimina por los mecanismos no renales como la excreción del fármaco inalterado en las heces (7 al 9%).

Amilorida:
Amilorida se elimina principalmente como fármaco sin metabolizar a través de la orina. Alrededor del 50% de la dosis se excreta de manera inalterada en la orina dentro de las 72 horas posteriores a la administración y alrededor de un 40% se excreta en las heces dentro de las 72 horas posteriores a la administración, que probablemente correspondan a la fracción no absorbida de la droga. Las concentraciones fecales de amilorida también puede representar la eliminación biliar de la droga.

Indicaciones:

HIDRIUM está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, estados edematosos asociados a insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardíaca, nefrosis, terapia con corticosteroides o estrógenos y ascitis asociadas a cirrosis.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Un comprimido al día, idealmente en ayunas, en caso de ser necesario se puede incrementar la dosis a dos comprimidos por día.

Dosis en pacientes geriátricos:
Debido a que amilorida puede producir hiperkalemia, y los pacientes ancianos con deterioro de su función renal son más propensos a experimentar hiperkalemia, la dosis debe reducirse en este tipo de pacientes.

Contraindicaciones:

Los pacientes con hipovolemia o deshidratación (con o sin acompañamiento de hipotensión). Los pacientes con una insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min por 1.73 m^2 de superficie corporal, anuria o insuficiencia renal con anuria que no responde a la furosemida, insuficiencia renal como consecuencia de la intoxicación por fármacos nefróticos o hepatotóxicos o insuficiencia renal asociada con coma hepático, hipopotasemia severa, hiponatremia severa, hiperpotasemia (potasio sérico > 5,3 mmol/litro), enfermedad de Addison, estados precomatosos asociados a la cirrosis, desequilibrio de electrolitos y en las mujeres que amamantan.

Se encuentra contraindicado en casos de anuria, hiperpotasemia, en aguda o crónica insuficiencia renal o nefropatía diabética (Cr sobre 1.5 mg/100 mL o BUN sobre 30 mg/100 mL). Contraindicado en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula.

El tratamiento con amilorida está contraindicado en concomitancia con suplementos o productos ahorradores de potasio.

Está contraindicado en niños y adolescentes meores de 18 años de edad, debido a que la seguridad en este grupo de edad no ha sido establecida.

Reacciones Adversas:

Existen efectos que se presentan rara vez, pero son severos estos son: rash, picazón intensa, sequedad de boca y garganta, dificultad para respirar, nauseas y vómitos, fatiga inusual, heces negras, hiperglucemia (fatiga, visión borrosa, náuseas, aumento en la frecuencia para orinar, sed).

Otros efectos
Se han descrito como reacciones adversas tras la administración de furosemida la aparición de vasculitis, penfigoide bulloso, eritema multiforme, eritroderma, arteritis, fotosensibilidad, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, porfiria, fiebre, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, incremento de los lípidos séricos, alcalosis metabólica, déficit de vitaminas, diarrea, estreñimiento, calambres abdominales, náusea, vómitos, pérdida del apetito, dispepsia, pancreatitis, agranulocitosis, anemia, eosinofília, leucopenia, trombocitopenia, tromboflebitis, encefalopatía hepática, ictericia, descenso de la densidad mineral del hueso, fractura de hueso, espasmos, mareo, parestesias, astenia, cefalea, vértigo, visión borrosa, xantopsia, tinitus, perdida de la audición, inquietud, glucosuria, nefritis intersticial, nefrolitiasis, nefrotoxicidad, aldosteronismo pseudoprimario, espasmos de la vejiga, urolitiasis. Se ha descrito un caso de reacción anafiláctica tras la administración de furosemida.

En estudios controlados, tras la administración de la asociación de furosemida con amilorida, se han reportado 5 casos de isquemia en la pierna, 3 casos de desordenes gangrenosos (en todos estos eventos los pacientes mostraban signos de deshidratación).

Se han descrito como reacciones adversas tras la administración de amilorida la aparición de hipotensión ortostatica, palpitaciones, angina pectoris, arritmias, prurito, desorden en la regulación de la glucosa, desorden en el metabolismo de las purinas, ginecomastia, hiperkalemia, hipokalemia (en concomitancia con diurético tiazidico), hiponatremia (en concomitancia con diurético tiazidico), nauseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, constipación, desorden del gusto, anemia, neutropenia, anormalidades en las pruebas de función hepática, ictericia, mareo, debilidad, parestesias, trastornos visuales, aumento de la presión intraocular, nefrotoxicidad, edema intersticial, disnea, tos.

Precauciones y Advertencias:

La furosemida es un potente diurético que si se administra en cantidades excesivas, puede conducir a una diuresis profunda, produciendo depleción de electrolitos y agua. Por lo tanto requiere una cuidadosa supervisión médica, en cuanto a la dosis, las cuales debe ajustarse según las necesidades individuales del paciente.

Debido al uso de diuréticos podrían llegar a suscitarse alteraciones en los electrolitos plasmáticos especialmente en el potasio. Estas alteraciones en los niveles plasmáticos del potasio son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, diabetes millitus (con o sin insuficiencia renal), pacientes con gota, pacientes con problemas hepáticos y en ancianos. Es esencial controlar cuidadosamente los niveles séricos de potasio en cualquier paciente que recibe diuréticos, en particular cuando se instaura la terapia, al momento de ajustar la dosis de diuréticos y durante cualquier enfermedad que pueda afectar la función renal.

Pacientes que sean alérgicos a las sulfas, podrían experimentar alergia a furosemida.

Los desbalances de los electrolitos plasmáticos deben corregirse antes de iniciar el tratamiento. La administración de furosemida podría activar o exacerbar lupus eritematoso.

Debe administrarse con precaución a pacientes con acidosis metabólica o respiratoria. Se recomienda el continuo monitoreo de los pacientes que se encuentran en tratamiento con furosemida ya que la administración de este medicamento podría suscitar discrasias sanguíneas, incrementos en la glucosa sanguínea, alteraciones en el test de tolerancia a la glucosa, precipitación de la diabetes, desbalance en los electrolitos plasmáticos, daño hepático, hiperuricemia, gota o daño renal.

Debe evitarse el uso concomitante de furosemida con ácido etacrínico.

Los pacientes de edad avanzada poseen un mayor riesgo de experimentar deshidratación producto de la terapia con furosemida.

Administre con precaución a pacientes de cirrosis hepática y ascitis, existe el riesgo que se pueda precipitar un coma hepático debido a la súbita alteración del líquido corporal. La administración a pacientes en coma hepático no es recomendable hasta que la condición básica del paciente haya mejorado.

La administración de furosemida puede causar ototoxicidad (por ejemplo, tinitus reversible y deterioro irreversible de la audición), el riesgo se incrementa si se administra furosemida a pacientes con un daño renal severo, si se administran grandes dosis o se usa concomitantemente con otros medicamentos ototoxicos.

Pacientes con una grave enfermedad renal progresiva, la cual fue diagnosticada antes de empezar el tratamiento con furosemida, deberán suspender el tratamiento con furosemida si se produce un incremento en la azotemia y/o oliguria.

Este medicamento puede causar una mayor sensibilidad de la piel al sol, presentándose síntomas como picazón, prurito, decoloración de la piel, o quemaduras de la piel por el sol. Se recomienda no tomar sol en forma directa y utilizar protector solar.

Este medicamento es una sustancia prohibida en el deporte de competición y puede dar positivo en un control de dopaje.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Este medicamento podría causar daño al feto. El uso de furosemida no se recomienda durante el embarazo, excepto cuando sea estrictamente necesario.

Lactancia: Los datos existentes sugieren que amilorida puede alterar la producción de leche o la composición de esta. Si es necesario administrar este medicamento, se debe procurar vigilar al bebé, monitorizando por la posible aparición de efectos adversos y asegurar la adecuada ingesta de leche.

Interacciones:

La concomitancia de los anti-inflamatorios no esteroidales (ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, etc.) con furosemida o amilorida puede reducir los efectos diuréticos y antihipertensivos de estos medicamentos, es posible que la concomitancia de los AINEs con amilorida tenga efectos aditivos sobre la homeostasis del potasio lo que podría producir hiperpotasemia. En el caso particular de aspirina, coadministrada a dosis bajas con furosemida o amilorida, no son apreciables estos efectos.

La administración conjunta de furosemida con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) puede causar hipotensión postural después de la primera dosis al empezar el tratamiento, este efecto es más notorio en pacientes con depleción de volumen o de sodio, o con restricción en la ingesta de este último. Por otra parte la administración conjunta de amilorida con los IECA puede producir hiperkalemia.

La concomitancia de furosemida con antibióticos amino-glucósidos incrementa el riego de ototoxicidad y nefrotoxicidad. La administración de furosemida con carbón activado, colestiramina, colestipol, fenitoina, hidralazina o probenecid podría disminuir las concentraciones de furosemida en sangre y con eso la perdida del efecto terapéutico.

La administración conjunta de furosemida o amilorida con bepridil, droperidol, sotalol aumenta el riesgo de cardiotoxicidad, evidenciado por la prolongación del intervalo Q-T, torsades de pointes y paro cardiaco. La administración simultanea de furosemida con hidrato cloral incrementa el riesgo de toxicidad cardiovascular (diaforesis, hipertensión, taquicardia). La concomitancia de furosemida con clofibrato puede originar dolor muscular, rigidez, acentuación de los efectos diuréticos, elevación de las transaminasas y de la creatina fosfoquinasa (CK).

La administración de furosemida o amilorida con cortisona, fludrocortisona, hidrocortisona y arginina puede producir hipokalemia.

La administración conjunta de furosemida con ácido etacrínico incrementa el riesgo de ototoxicidad. La concomitancia de furosemida con germanium y ginseng incrementa el riesgo de resistencia al efecto diurético de furosemida. La administración conjunta de litio y furosemida puede producir el incremento de las concentraciones en sangre de litio y su consecuente toxicidad.

La administración concomitante de furosemida con pancuronium, succinilcolina, tubocuranina o vecuronium puede ocasionar alteraciones (incremento o disminución) en el bloqueo neuro-muscular. La administración simultanea de furosemida y propanolol puede producir hipotensión y bradicardia. La administración conjunta de furosemida con teofilina puede producir un aumento o incremento de las concentraciones séricas de teofilina. Al administrar en forma conjunta furosemida o amilorida con yohimbina reduce la efectividad diurética.

La administración simultanea de amilorida con candesartan, ciclosporinas, eplerenona, suplementos de potasio, tacrolimus, triamtireno, valsartan y comidas que contienen potasio incrementa el riesgo de hiperkalemia.

La administración concomitante de amilorida con metformina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de metformina. La administración conjunta de amilorida con quinidana incrementa el riesgo de arritmias con taquicardia ventricular.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: confusión, ritmo irregular del corazón, nerviosismo, entumecimiento de manos, pies o labios, dificultad para respirar, debilidad, letárgia, confusión mental, calambres musculares. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

IDON

Antiemético / Procinético



Bibliografia:

1. Ficha Técnica producto español Domperidona, publicado por AEMPS. Marzo 2020.

Descripcion:

IDON contiene domperidona, un antagonista de los receptores de dopamina con propiedades anti-eméticas.

Composición:

Cada cápsula contiene de Idon contiene:
Domperidona 10 mg
Excipientes: c.s.

Cada ml (31 gotas) de Idon suspensión oral para gotas contiene:
Domperidona 10 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de Idon suspensión oral para gotas contienen:
Domperidona 1 g
Excipientes: c.s.

Cada 5 ml de suspensión (1 cucharadita) de Idon suspensión oral contienen:
Domperidona 5 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de Idon suspensión oral contienen:
Domperidona 100 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Cápsulas: Envase con 30 y 60 cápsulas
Gotas: Frasco de 15 ml
Suspensión Oral: Envase de 100 ml

Propiedades Farmacológicas:

Domperidona es un antagonista de los receptores de dopamina con propiedades anti-eméticas, domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hemato-encefalica. Tras la administración de domperidona, especialmente en los adultos, los efectos secundarios extrapiramidales son muy raros, sin embargo domperidona estimula la liberación

de prolactina en la hipófisis. Su efecto anti-emético puede ser atribuido a una combinación de efectos periféricos (gastrocinéticos) y el antagonismo de la dopamina en los receptores de la zona de activación de los quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hemato-encefalica en la zona de postrema. Los estudios en animales, indican que domperidona posee un predominantemente efecto periférico sobre los receptores de dopamina.

Los estudios en humanos han demostrado que domperidona, administrada por vía oral, aumenta la presión esofageal de la parte baja del estómago, mejora la motilidad antro-duodenal y acelera el vaciamiento gástrico. No hay ningún efecto sobre la secreción gástrica.

MECANISMO DE ACCIÓN:
Domperidona es un antagonista de dopamina (tanto de receptores D1 como D2), estructuralmente relacionado con el benzimidazol. Similar a metoclopramida, domperidona es un potente agente gastrocinético, facilitando la actividad del músculo liso gastrointestinal mediante la inhibición de la dopamina en los receptores D1 y la inhibición de la liberación de acetilcolina neuronal al bloquear los receptores D2. En algunos ensayos clínicos, voluntarios sanos y pacientes diabéticos demostraron un mejor vaciamiento gástrico después de la terapia con domperidona.

PERFIL FARMACOCINETICO
Absorción:
Domperidona se absorbe rápidamente tras la administración oral en ayunas, alcanzando el peak plasmático después de 30-110 minutos. La biodisponibilidad absoluta de domperidona, administrado por vía oral es baja (entre un 13% y 17%), debido a un extenso metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. La administración después de las comidas puede aumentar ligeramente la absorción del medicamento.
La administración de cimetidina o bicarbonato de sodio, antes de administrar domperidona, disminuye la absorción de domperidona.
Aunque los niveles plasmáticos máximos tras la administración rectal son sólo alrededor de un tercio del registrado tras la dosis oral, la biodisponibilidad rectal promedio es del 12,4%, bastante similar a aquella después de la administración oral.

Distribución:
Estudios in vitro, a concentraciones de 10 y 100 ng / ml, mostraron que la unión a proteínas plasmáticas de domperidona fue del 91% y 93%, respectivamente. Domperidona no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.
Estudios en ratas evidenciaron que cantidades pequeñas de droga llegaron a la placenta después de la administración intravenosa u oral. Los datos de distribución en los seres humanos son escasos. Los estudios en animales indican que el fármaco se distribuye a la pared intestinal, el intestino delgado, hígado, vejiga, pelvis y corteza renal. Posee un volumen de distribución de 5,71 L / kg.

Metabolismo:
Domperidona experimenta un importante metabolismo de primer paso hepático, acompañado de un metabolismo de la pared intestinal; lo que produce la baja biodisponibilidad sistémica de domperidona. Las principales vías metabólicas de domperidona son hidroxilación y N-desalquilación oxidativa, vías que dan como producto 2 metabolitos inactivos.

Excreción:
La excreción urinaria y fecal son del orden del 31% y 66%, respectivamente. La proporción del fármaco que se excreta inalterado es pequeña (10% en las heces y aproximadamente un 1% en la orina). El tiempo de vida media es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero se prolongada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Indicaciones:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 Kg de peso corporal: Alivio de los síntomas como náuseas, vómitos y sensación de ardor en el estómago.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 Kg de peso corporal:
Se recomienda tomar domperidona 15 minutos antes de las comidas.

• Cápsulas: 1 cápsula de 10 mg tres veces al día
• Suspensión oral: 1 a 2 cucharas (máximo 10 ml) cada 8 horas
• Suspensión oral para gotas: 31 gotas (10 mg) 3 veces al día

Contraindicaciones:

Domperidona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a domperidona o a cualquiera otro componente de la fórmula.
No administrar este medicamento a pacientes con tumores pituitarios que estimulan la liberación de prolactina (prolactinoma).
Domperidona no debe usarse en pacientes con hemorragia gastro-intestinal, obstrucción mecánica o perforación del tracto gastrointestinal.

Reacciones Adversas:

• Sistema inmune: Muy raros; reacción alérgica.
• Sistema endocrino: Raros; aumento de los niveles de prolactina.
• Sistema nervioso: Muy raros, efectos secundarios extrapiramidales. Se informó síndrome neuroléptico maligno (SNM) en un paciente que toma la domperidona de 30 mg tres veces al día para el tratamiento de la gastroparesia diabética.
• Trastornos gastrointestinales: Raros, trastornos gastro-intestinales, como boca seca, sed, diarrea y en casos muy raros se pueden apreciar transitorios calambres intestinales.
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raros; urticaria.
• Sistema reproductor y mamas: poco comunes; galactorrea, ginecomastia, amenorrea. Como la hipófisis se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, la domperidona puede causar un aumento en los niveles de prolactina. En casos raros esta hiperprolactinemia puede dar lugar a efectos secundarios neuro-endocrino, tales como galactorrea, ginecomastia y amenorrea.

Los efectos secundarios extrapiramidales son excepcionales en los adultos. Estos efectos se revierten de manera espontánea y completamente tan pronto como se suspende el tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo domperidona concomitantemente con cimetidina.

Evaluar los antecedentes cardiacos de los pacientes antes de prescribir domperidona, particularmente si existen antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardiaca, en especial QTc (intervalo QT corregido), trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardiacas subyacentes, como insuficiencia cardiaca congestiva. Se debe tener precaución al utilizar domperidona en conjunto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, especialmente en los mismos pacientes descritos en el punto anterior.

Iniciar los tratamientos con domperidona a la menor dosis posible, tanto en adultos como en adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 Kg de peso corporal.

Se debe tener especial cuidado con el uso de domperidona en pacientes en edad avanzada.

A los pacientes que estén usando domperidona, se les recomienda consultar a su médico inmediatamente si presentan signos o síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal, los que incluyen mareos, palpitaciones, síncope (desmayos) o convulsiones.

Uso en trastornos hepáticos:
Dado que la domperidona se metaboliza en el hígado, domperidona no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:
Estudios en pacientes con insuficiencia renal grave mostraron que la vida media de eliminación de domperidona se incrementó de 7,4 a 20,8 horas. Como el fármaco se excreta muy poco por vía renal, es poco probable que una dosis única deba ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en la administración repetida, la frecuencia de dosificación debe reducirse a una vez o dos veces al día dependiendo de la severidad de la insuficiencia. Pacientes de este tipo con terapia prolongadas deben ser revisados regularmente.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Un estudio en ratas demostró toxicidad reproductiva a dosis altas. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por lo tanto, domperidona sólo debe utilizarse durante el embarazo cuando el beneficio terapéutico sea mayor que el riesgo aparente.

Lactancia: La cantidad total de domperidona excretada en la leche materna se espera sea inferior a 7µg por día en el régimen de la más alta dosis recomendada. No se sabe si esto es perjudicial para el lactante. Por lo tanto, prefiera administrar otras opciones farmacológicas a las madres que dan de mamar, si es necesario administrar domperidona se debe monitorizar al bebé por los posibles efectos adversos que puede experimentar.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas tras la administración de dopamina, sin embargo, un síndrome de encefalopatía seguida de daño cerebral se ha reportado en algunos pacientes tratados con litio, más un antagonista de los receptores de dopamina D2, en particular, haloperidol. La relación de causalidad entre estos eventos y la administración concomitante de un antagonista de los receptores de dopamina D2 y litio, no se ha establecido.

La principal vía metabólica de domperidona es a través del CYP3A4. Datos obtenidos in vitro sugieren que el uso concomitante con fármacos que inhiben significativamente esta enzima puede dar lugar a un aumento en los niveles de domperidona en sangre. Se recomienda evitar la coadministración de domperidona junto con medicamentos capaces de inhibir el CYP3A4 como ketoconazol y eritromicina.

Sobredosificación:

Síntomas: Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, desorientación y signos extrapiramidales.

Tratamiento:
No hay un antídoto específico para domperidona, pero en el caso de sobredosis, el lavado gástrico, así como la administración de carbón activado, puede ser útil. Se debe instaurar una estrecha supervisión médica y la terapia de apoyo correspondiente.
Medicamentos anticolinérgicos y anti-Parkinson puede ser útil en el control de los signos extrapiramidales.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento

indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

IPSON / IPSON FORTE

Analgésico / Antipirético



Descripcion:

IPSON contiene ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroidal con potente acción antipirética, analgésica y antiinflamatoria;

Composición:

Cada 5 ml de IPSON suspensión oral contiene:
Ibuprofeno 100 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 ml de IPSON FORTE suspensión oral contiene:
Ibuprofeno 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Ipson: Envase de 120 ml de suspensión oral
Ipson Forte: Envase de 120 ml de suspensión oral

Propiedades Farmacológicas:

IPSON es ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroidal con potente acción antipirética, analgésica y antiinflamatoria; su acción antiinflamatoria se debe presumiblemente a una inhibición de la síntesis y/o liberación de prostaglandinas; su efecto antipirético se relaciona además con su acción a nivel de hipotálamo, y una mayor disipación de calor a expensas de vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo periférico; como analgésico, los estudios sugieren que su efecto sería a nivel periférico y no central.

IPSON se absorbe rápidamente por vía oral, en un porcentaje cercano al 80%, los alimentos reducen su velocidad de absorción y concentración plasmática. La absorción de ibuprofeno no parece afectarse con la administración concomitante de antiácidos. Ibuprofeno presenta una alta unión a proteínas plasmáticas y experimenta metabolismo hepático vía oxidación formándose dos metabolitos inactivos; el 50-60% de la dosis oral se elimina a través de la orina en forma de metabolitos inactivos, un 10% como droga no modificada y el resto por la heces. IPSON alcanza su efecto máximo entre 1 a 2 horas luego de su ingesta. En niños su efecto antipirético se consigue 1 hora después de su administración.

Indicaciones:

IPSON está indicando en tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos de tejidos blandos y en síndrome febril en pacientes mayores de 6 meses. Artritis reumatoídea juvenil.

Posología y Administración:

Para el control de la fiebre en niños de 6 meses a 12 años la dosis es de 5 mg/Kg para temperatura bajo los 39°C y 10 mg/Kg para temperaturas sobre los 39°C, estas dosis pueden administrarse cada 6-8 horas y no más de cuatro veces al día. La dosis máxima en niños no debe exceder los 40 mg/Kg/día.

Para el dolor e inflamación, la dosis recomendada es de 5-10 mg/Kg/dosis, estas dosis se repiten cada 6 - 8 horas. Para artritis reumatoídea juvenil la dosis máxima es de 400 mg/día para niños < 20 Kg, 600 mg/día entre 20 y 30 Kg y 800 mg/día entre 30 - 40 Kg.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, angioedema o broncospasmo frente a la aspirina u otros AINEs.

Úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia renal y hepática severa, lupus eritematoso diseminado.

Reacciones Adversas:

La administración adecuada y por períodos breves del fármaco es por lo general bien tolerada y las reacciones adversas, cuando se presentan, suelen ser leves y transitorias. A este respecto se debe tener en cuenta que, por la naturaleza de su acción, ibuprofeno comparte con el resto de los AINEs la posibilidad de ciertos efectos adversos entre los que destacan epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación, estomatitis, dispepsia, flatulencia. También puede producir con terapias crónicas, edema periférico, ulceración o hemorragias gastrointestinales, mareos, rash, prurito, tinnitus, anorexia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, deterioro renal y sangre oculta en deposiciones.

Precauciones y Advertencias:

La eficacia y seguridad de ibuprofeno no ha sido establecida en niños menores de 6 meses por lo que no se aconseja su uso en este grupo de edad.

En niños menores de 2 años su uso debe ser siempre bajo supervisión médica.

Ibuprofeno debe ser administrado con extrema precaución en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

Su uso en presencia de úlcera péptica o enfermedad activa del tracto gastrointestinal superior, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales.

Precaución en pacientes hipertensos o con compromiso de la función cardiaca.

Interacciones:

La administración conjunta con corticoides o alcohol aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. El uso simultáneo con paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos. El uso junto con hipoglicemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglicémico de éstos. La asociación con

probenecid puede disminiur su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando el potencial de toxicidad. Se debe administrar con precaución junto a coagulantes, inhibidores de la ECA, Litio.

Sobredosificación:

Los síntomas más frecuentes de sobredosificación son dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia y mareos. El tratamiento es principalmente de soporte.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 30°C. No refrigerar.

IPSON-D / IPSON-D FORTE

Analgésico / Antipirético / Antiinflamatorio no esteroidal / Descongestionante



Descripcion:

Ipson-D e Ipson-D Forte corresponde a una asociación de dos principios activos: Ibuprofeno y Pseudoefedrina Clorhidrato, por lo que su acción terapéutica corresponde a un Antipirético, Antiinflamatorio, Analgésico y Descongestionante oral

Composición:

Cada 5 ml de IPSON D suspensión oral contiene:
Ibuprofeno 100 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 15 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 ml de IPSON D FORTE suspensión oral contiene:
Ibuprofeno 200 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 30 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Ipson D Suspensión Oral: Envase de 120 ml
Ipson D Forte Suspensión Oral: Envase de 120 ml

Propiedades Farmacológicas:

Ipson-D e Ipson-D Forte corresponde a una asociación de dos principios activos: Ibuprofeno y Pseudoefedrina Clorhidrato, por lo que su acción terapéutica corresponde a un Antipirético, Antiinflamatorio, Analgésico y Descongestionante oral. Ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroidal con actividad antipirética analgésica.

El mecanismo de acción exacto no es conocido. La acción antiinflamatoria de Ibuprofeno puede ser debida a la inhibición de la síntesis y/o liberación de prostaglandinas, es decir, inhibe a la enzima ciclooxigenasa; da lugar a una disminución de la formación de precursores de las prostaglandinas y de los tromboxanos a partir del ácido araquidónico.

Ibuprofeno probablemente produce antipiresis por acción en el hipotálamo, con un incremento en la disipación del calor como resultado de la vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo periférico.

Pseudoefedrina es un agente vasoconstrictor, tiene efecto descongestionante gradual pero constante, lo que facilita la descongestión de la mucosa en las vías respiratorias superiores.

Pseudoefedrina actúa sobre los receptores -adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio y produce

vasoconstricción. Contrae las membranas mucosas nasales inflamadas, reduce la hiperemia tisular, el edema y la congestión nasal, y aumenta la permeabilidad de las vías respiratorias nasales. Puede aumentar el drenaje de las secreciones de los senos y abrir los conductos obstruidos de las trompas de Eustaquio. El comienzo de acción se evidencia en 15 a 30 minutos.

Indicaciones:

Ipson-D e Ipson-D Forte están indicados para el alivio temporal de la congestión nasal, dolor de cabeza y la fiebre, producida por estados gripales o resfrío común. Son útiles también en la congestión nasal causada por infección o inflamación y también en casos de sinusitis.

Posología y Administración:

IPSON-D Suspensión oral: Niños de 2-6 años: 5 mL (1 cucharadita)cada 8 horas Niños de 6-12 años: 10 mL (2 cucharaditas) cada 8 horas
IPSON-D FORTE Suspensión oral: Niños de 6-12 años: 5 mL (1 cucharadita) cada 8 horas Adultos y niños > 12 años: 10 mL (2 cucharaditas) cada 8 horas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Síndrome de pólipos nasales, angioedema o broncoespasmos que son precipitados por aspirina u otros AINEs. Ulcera gastroduodenal activa. Pacientes con trastornos de la coagulación. En aquellos pacientes que han experimentado reacciones alérgicas como asma, edema, shock, urticaria, con aspirina u otros AINEs. Sobredosificación de Pseudoefedrina en pacientes de más de 60 años puede causar alucinaciones, depresión central, convulsiones y muerte.

Usar con precaución en pacientes geriátricos.

No se ha establecido su seguridad en embarazo ni en lactancia, por tanto no se recomienda su uso salvo estricta indicación médica.

Contraindicado en pacientes con hipertensión severa y enfermedad coronaria y en aquellos que reciben inhibidores de mono amino oxidasa (IMAO).

En insuficiencia hepática o renal severa.

Pacientes con trastornos en la coagulación.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios principales son síntomas gastrointestinales discretos: dispepsia, epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencia, disminución del apetito, cólicos abdominales y constipación.

Otros efectos (que pueden ocurrir con terapias crónicas) incluyen: mareos, dolor de cabeza, rash, prurito, tinitus, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal, reacciones hepáticas. Las reacciones adversas gastrointestinales pueden ser minimizadas si se administra la dosis junto con los alimentos o con leche.

Pseudoefedrina puede causar estimulación moderada en el SNC, especialmente en pacientes sensibles a drogas simpaticomiméticas: se pueden presentar reacciones tales como nerviosismo, excitabilidad, cansancio, mareos, debilidad e insomnio.

Otros efectos relacionados con este tipo de compuestos incluyen ansiedad, tensión, temor, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, efectos cardiovasculares.

Precauciones y Advertencias:

Administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragia por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de efectos ulcerogénicos.

Úsese con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma, en alcoholismo activo, lupus eritematoso diseminado. También en pacientes con daño de la función renal, hipertensión arterial o compromiso de la función cardiaca. Por la pseudoefedrina, se debe administrar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad isquémica cardiaca o hipertrofia prostática.

Interacciones:

Está contraindicado junto a inhibidores de mono amino oxidasa (IMAO). Se debe administrar con precaución junto a glicósidos digitálicos; con levodopa; con agentes anticoagulantes; junto a inhibidores ACE.

Almacenaje:

Suspensión oral: Almacenar a no más de 25°C. No refrigerar.
Comprimidos: Almacenar a no más de 25°C. Protegido de la luz y humedad.

KEVAL

Antimigrañoso



Bibliografia:

Folleto producto Eletriptán Bluefish 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2022.

Descripcion:

KEVAL contiene Eletriptán, un agonista selectivo de los receptores 5-HT1B vascular y 5-HT1D neuronal, con acción anti-migrañoso.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Eletriptán (como bromhidrato) 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 2 y 6 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos del receptor de serotonina (5HT1). Código ATC: NO2CC06.

Mecanismo de acción:
Eletriptán es un agonista selectivo de los receptores 5-HT1B vascular y 5-HT1D neuronal. Eletriptán. Además, tiene una elevada afinidad por el receptor 5-HT1F, que puede contribuir a su mecanismo de acción antimigrañoso. Eletriptán tiene una escasa afinidad por los receptores humanos recombinantes 5- HT1A, 5-HT2B, 5-HT1E y 5-HT7.

Eficacia clínica y seguridad:
Según referencia bibliográfica, la eficacia y la seguridad de Eletriptán en el tratamiento agudo de la migraña se han evaluado en 10 ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron más de 6.000 pacientes (todos los grupos de tratamiento) a dosis de 20 a 80 mg. El alivio de la cefalea apareció a los 30 minutos tras la administración oral. Las tasas de respuesta (p. ej. reducción de la cefalea moderada o grave a ausencia de cefalea o a cefalea leve) 2 horas después de la dosis fueron del 59-77% para la dosis de 80 mg, 54-65% para la dosis de 40 mg, 47-54% para la dosis de 20 mg y 19-40% para placebo.
Según referencia bibliográfica, la recomendación de aumentar gradualmente la dosis hasta 80 mg procede de los estudios abiertos a largo plazo y de los estudios doble ciego a corto plazo, en los que sólo se observó una tendencia hacia una significación estadística.
Eletriptán es eficaz en la migraña asociada a la menstruación. Eletriptán, administrado durante la fase de aura,

no ha demostrado prevenir la cefalea migrañosa y, por lo tanto, Eletriptán sólo debe ser administrado durante la fase de cefalea de la migraña.
Según producto referente, en un estudio farmacocinético no controlado con placebo en pacientes con daño renal, se registraron mayores aumentos de la presión arterial tras una dosis de 80 mg de Eletriptán que en voluntarios sanos. Este hecho no se puede explicar por ningún cambio farmacocinético y por eso puede representar una respuesta farmacodinámica específica a Eletriptán en pacientes con daño renal.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Eletriptán se absorbe bien y de forma rápida en el tracto gastrointestinal (al menos el 81%) tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta en hombres y mujeres es aproximadamente del 50%. La mediana de la Tmax es de 1,5 horas tras la administración oral. Se demostró una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis clínica (20-80 mg).
El AUC y la Cmax de Eletriptán aumentaron aproximadamente un 20-30% tras su administración oral junto con una comida rica en grasas. Tras la administración oral durante un ataque de migraña, hubo una reducción de aproximadamente un 30% en el AUC y la Tmax se incrementó hasta 2,8 horas.
Según referencia bibliográfica, tras la administración de dosis repetidas (20 mg tres veces al día) durante 5-7 días, la farmacocinética de Eletriptán permaneció lineal y la acumulación era predecible. Con la administración múltiple de dosis superiores (40 mg tres veces al día y 80 mg dos veces al día), la acumulación de Eletriptán a lo largo de 7 días fue superior a lo esperado (aproximadamente un 40%).

Distribución:
El volumen de distribución de Eletriptán tras la administración IV es de 138 litros, y presenta una unión a proteínas de aproximadamente un 85%.

Biotransformación:
Estudios in vitro indican que Eletriptán se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo hepático P-450. Este hallazgo está basado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de Eletriptán tras su administración junto con eritromicina y ketoconazol, conocidos inhibidores potentes y selectivos de CYP3A4. Los estudios in vitro también indican una pequeña implicación de CYP2D6, aunque los estudios clínicos no indican evidencia alguna de polimorfismo con esta enzima.
Se han identificado dos metabolitos circulantes principales, que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática tras la administración de Eletriptán marcado con C14. El metabolito formado por N-oxidación y otro N-desmetilación, solo el N-desmetilación ha demostrado tener una actividad similar a Eletriptán en modelos animales in vitro, alcanzando concentraciones plasmáticas entre un 10-20% de Eletriptán. También se han observado metabolitos hidroxilados en orina y heces, pero no se han logrado identificar formalmente.

Eliminación:
La media del aclaramiento plasmático total de Eletriptán tras su administración IV es de 36 l/h dando lugar a una semivida plasmática de 4 horas aproximadamente. La media del aclaramiento renal tras su administración oral es de 3,9 l/h aproximadamente. El aclaramiento no renal constituye aproximadamente un 90% del aclaramiento total, indicando que eletriptán se elimina principalmente por vía metabólica.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
Género:
Según referencia bibliográfica, un metaanálisis de los estudios de farmacología clínica y los datos de un análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos, indican que el sexo no tiene una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de Eletriptán.

Pacientes de avanzada edad (mayores de 65 años):
Según referencia bibliográfica, aunque sin significación estadística, existe una pequeña reducción (16%) en el aclaramiento asociada con un incremento estadísticamente significativo de la semivida (de 4,4 horas a 5,7 horas aproximadamente) entre los ancianos (65-93 años) y los adultos más jóvenes.

Adolescentes (12-17 años):
Según referencia bibliográfica, la farmacocinética de Eletriptán (40 mg y 80 mg) en pacientes adolescentes con migraña tratados entre ataques, fueron similares a los observados en adultos sanos.

Niños (6-11 años):
El aclaramiento de Eletriptán en niños es igual al de adolescentes. No obstante, el volumen de distribución es inferior en niños, dando lugar a niveles plasmáticos más altos de lo que cabría esperar tras la administración de la misma dosis en adultos.

Deterioro en la función hepática:
Según producto referente, en sujetos con daño hepático (Child-Pugh A y B) se demostró un incremento estadísticamente significativo tanto en el AUC (34%) como en la semivida. Hubo un pequeño incremento en la Cmax (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Deterioro en la función renal:
Según referencia bibliográfica, los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 61-89 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 31-60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no presentaron ninguna alteración estadísticamente significativa en la farmacocinética de Eletriptán ni en su unión a proteínas plasmáticas. En este grupo se observaron elevaciones de la presión arterial.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:
Los datos preclínicos según producto referente no revelaron ningún riesgo especial para el hombre según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.

Indicaciones:

KEVAL® está indicado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura, para adultos.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología:
Los comprimidos de KEVAL® deben administrarse tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también son eficaces si se toman con posterioridad durante el ataque de migraña.
KEVAL®, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado que prevenga la cefalea migrañosa y, por tanto, KEVAL® sólo debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña.
Los comprimidos de KEVAL® no deben utilizarse de manera preventiva.

Dosis Usual:
Adultos (18-65 años): La dosis inicial recomendada es de 40 mg.
Si la cefalea migrañosa vuelve a aparecer en las 24 horas siguientes a una respuesta inicial, una segunda dosis de KEVAL® igual a la anterior se ha mostrado eficaz para tratar la recurrencia.
Si un paciente no obtiene respuesta a su cefalea en 2 horas con la primera dosis de KEVAL®, no debería tomar una segunda dosis para el mismo ataque, ya que no se ha establecido adecuadamente la eficacia con la segunda dosis. Los ensayos clínicos realizados muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque pueden aún responder al tratamiento de un ataque posterior.
Los pacientes que no obtengan una eficacia satisfactoria con 40 mg (p. ej., con buena tolerabilidad, pero sin respuesta al tratamiento en 2 ataques de 3), podrán ser tratados eficazmente con 80 mg (2 x 40 mg) en ataques de migraña posteriores. No se debe administrar una segunda dosis de 80 mg en las siguientes 24 horas.
La dosis máxima diaria no deberá ser superior a 80 mg.

Población pediátrica
Adolescentes (12-17 años):
No se ha establecido la eficacia de KEVAL® en adolescentes de 12 a 17 años. De los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.
Niños (6-11 años):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEVAL® en niños de 6 a 11 años. De los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:
La eficacia y seguridad de Eletriptán en pacientes mayores de 65 años no ha sido evaluada sistemáticamente dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos.
Por tanto, no se recomienda el uso de KEVAL® en ancianos.

Pacientes con daño hepático:
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado. Puesto que Eletriptán no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave, está contraindicado en estos pacientes.

Pacientes con daño renal:
Puesto que los efectos de KEVAL® sobre la presión arterial se incrementan en caso de daño renal, se recomienda una dosis inicial de 20 mg (medio comprimido de KEVAL® 40 mg) en pacientes con daño renal leve o moderado. La dosis máxima diaria no debe exceder los 40 mg (un comprimido de KEVAL® 40 mg). KEVAL® está contraindicado en pacientes con daño renal grave.

Forma de administración:
Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

Contraindicaciones:

KEVAL® está contraindicado en pacientes con:

• Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la composición.
• Daño hepático o renal grave.
• Hipertensión grave o moderadamente grave, o hipertensión leve no tratada.
• Enfermedad coronaria confirmada, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silente confirmada), síntomas objetivos o subjetivos de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal, vasoespasmo de las arterias coronarias.
• Arritmias significativas o insuficiencia cardiaca.
• Enfermedad vascular periférica.
• Antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
• Administración de ergotamina o derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) en las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con KEVAL®.
• Administración simultánea de KEVAL® otros agonistas del receptor 5-HT1.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Según referencia bibliográfica, Eletriptán se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5.000 sujetos, que tomaron una o dos dosis de Eletriptán 20, 40 u 80 mg. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareo. En los ensayos clínicos aleatorizados en los que se utilizaron dosis de 20, 40 y 80 mg, se ha mostrado una tendencia dosis-dependiente de la incidencia de acontecimientos adversos.

Lista tabulada de las reacciones adversas:
Según referencia bibliográfica, en pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas en ensayos clínicos, se notificaron las siguientes reacciones adversas (con una incidencia ≥1% y superior a placebo). Los acontecimientos se categorizan según la frecuencia como frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100) o raras (≥1/10.000, <1/1.000).

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Faringitis y rinitis		Infección del tracto respiratorio

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Pensamiento anormal, agitación, confusión, despersonalización, euforia, depresión e insomnio.	Labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, dolor de cabeza, mareo, hormigueo o sensación anormal, hipertonía, hipoestesia y miastenia.	Temblor, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, alteraciones del habla, estupor y perversión del gusto.	
Trastornos oculares		Visión anormal, dolor ocular, fotofobia y trastorno de la lagrimación.	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Dolor de oído, acúfenos	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones y taquicardia		Bradicardia, Isquemia o infarto del miocardio, arterioespasmo coronario.
Trastornos vasculares	Rubefacción	Trastorno vascular periférico.	Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sensación de opresión en la garganta	Disnea, trastorno respiratorio y bostezos	Asma y alteración de la voz
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, boca seca y dispepsia.	Diarrea y glossitis	Estreñimiento, esofagitis, edema de la lengua y eructos.
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia e incremento de AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudoración	Erupción y prurito	Trastornos de la piel y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, mialgia	Artralgia, artrosis y dolor óseo.	Artritis, miopatía y sacudidas musculares.
Trastornos renales y urinarios		Frecuencia urinaria aumentada, alteración del tracto urinario y poliuria.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Dolor de mama y menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor, astenia, síntomas torácicos (dolor, sensación de opresión, presión), escalofríos y dolor	Malestar general, edema de cara, sed, edema y edema periférico	

Según referencia bibliográfica, los acontecimientos adversos frecuentes observados con eletriptán son los típicos acontecimientos adversos notificados con los agonistas del receptor 5-HT1, como clase.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser graves,

incluyendo angioedema.
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome serotoninérgico, casos raros de síncope, accidente cerebrovascular.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos cardiacos: isquemia o infarto de miocardio, arteriospasmo coronario.
- Trastornos gastrointestinales: al igual que ocurre con otros agonistas 5HT 1B/1D, se han notificado casos raros de colitis isquémica, vómitos.

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.

Precauciones y Advertencias:

KEVAL® debe ser utilizado solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña. No utilizar en el tratamiento de la migraña hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.
No debe ser administrado para el tratamiento de las cefaleas “atípicas”, tales como cefaleas que pueden estar relacionadas con una patología posiblemente grave (ictus, rotura de aneurisma) en los que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial.
KEVAL® puede asociarse a síntomas transitorios incluyendo dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y extenderse a la garganta. Si tales síntomas se consideraran indicativos de cardiopatía isquémica, no debe administrarse ninguna dosis adicional y se debe realizar una evaluación adecuada.
KEVAL® no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).
Los agonistas del receptor 5-HT1 se han asociado con vasoespasmo coronario. Se han comunicado casos raros de isquemia o infarto miocárdico con agonistas del receptor 5-HT1.
Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante la utilización simultánea de triptanes con preparados medicinales que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Pacientes con insuficiencia cardiaca:
KEVAL® no debe administrarse sin una evaluación previa en pacientes con una posible enfermedad cardiaca no diagnosticada ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p.ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o sometidos a un tratamiento de sustitución de la nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y pacientes con antecedentes familiares importantes de EC). Puede que los exámenes cardiacos no identifiquen a todos los pacientes que padecen una enfermedad cardiaca y, en casos muy raros, han aparecido alteraciones cardiacas graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se han administrado agonistas 5-HT1.

Según referencia bibliográfica dentro del intervalo de dosis clínicas, se han observado incrementos ligeros y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o superiores. Sin embargo, en el programa de ensayos clínicos, estos incrementos no se asociaron con secuelas clínicas. El efecto fue mucho más pronunciado en sujetos con daño renal y en pacientes con edad avanzada. En pacientes con daño renal, el intervalo de las medias de los incrementos máximos de la presión arterial sistólica fue de 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) y para la presión arterial diastólica fue de 14-21 mmHg (normal 4 mmHg). En pacientes con edad avanzada, el incremento máximo medio de la presión arterial sistólica fue de 23 mmHg comparado con 13 mmHg en adultos jóvenes (placebo 8 mmHg). También se han recibido notificaciones post-comercialización de aumentos en la presión arterial en pacientes que estaban tomando dosis de 20 y de 40 mg de eletriptán, en pacientes que no sufrían daño renal y que no eran de edad avanzada.

Cefalea por sobremedicación:
El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de la cefalea puede agravarlas. Si sospecha o experimenta esta situación se debe buscar ayuda médica y discontinuar el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por sobremedicación puede sospecharse en pacientes que sufren cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debidas al) uso habitual de medicamentos antimigrañosos.

Síndrome serotoninérgico:
Según referencias bibliográficas, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de

serotonina y noradrenalina (IRSNs). Estas reacciones pueden ser graves. Si el tratamiento concomitante de eletriptán y un ISRS o IRSN está justificado clínicamente, se aconseja una monitorización cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, o si se añade algún otro medicamento serotoninérgico.

KEVAL® contiene Lactosa:
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

KEVAL® contiene colorante rojo FD&C N°40:
Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N°40, puede provocar reacciones de tipo alérgico.

KEVAL® contiene Sodio:
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
La influencia de KEVAL® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.
La migraña o el tratamiento con KEVAL® pueden producir somnolencia o mareo en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que evalúen su capacidad para realizar tareas complejas, como conducir, durante los ataques de migraña y tras la administración de KEVAL®.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. No se dispone de datos clínicos sobre exposición a Eletriptán en el embarazo. Según referencia bibliográfica, los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo embrió/fetal, parto o desarrollo postnatal. Eletriptán debería utilizarse en el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia: Eletriptán se excreta en la leche materna. Según referencia bibliográfica, en un estudio de 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad total media de Eletriptán en la leche materna de este grupo a lo largo de 24 horas fue del 0,02% de la dosis. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de Eletriptán a mujeres en periodo de lactancia. La exposición del niño puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Eletriptán:
Según referencias bibliográficas, en los ensayos clínicos pivotales de eletriptán no se han notificado evidencias de interacciones con beta- bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y flunarizina, pero no se dispone de datos de estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos (a excepción de propranolol, véase a continuación).
El análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos del producto referente ha sugerido que es improbable que los siguientes medicamentos (betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia hormonal sustitutiva a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, y bloqueantes de los canales de calcio) tengan algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de eletriptán.
Eletriptán no es un sustrato de la MAO. Por consiguiente, no es de esperar que exista una interacción entre eletriptán y los inhibidores de la MAO.
Según referencia bibliográfica, en estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la Cmax de eletriptán se incrementó 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces respectivamente. El aumento del AUC de eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2,0 veces respectivamente. Estos efectos no se consideran clínicamente significativos puesto que no hubo aumentos asociados de la presión arterial ni de los acontecimientos adversos en comparación con la administración de eletriptán sólo.
En estudios clínicos del producto referente con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la Cmax (2 y 2,7 veces) y en el

AUC (3,6 y 5,9 veces) de eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la t1/2 de eletriptán desde 4,6 a 7,1 horas para eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para ketoconazol. Por tanto, Eletriptán no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p.ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).
Según referencia bibliográfica, en ensayos clínicos con cafeína/ergotamina oral administradas 1 y 2 horas después de Eletriptán, se observaron pequeños, aunque aditivos, incrementos en la presión arterial, que son predecibles teniendo en cuenta la farmacología de ambos medicamentos. Por consiguiente, se recomienda que los fármacos que contengan tanto ergotamina como derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina) no se administren en las 24 horas siguientes a la administración de Eletriptán. Asimismo, deben transcurrir al menos 24 horas desde la administración de un medicamento que contenga ergotamina antes de la administración de Eletriptán.

Efecto de Eletriptán sobre otros medicamentos:
Según referencia bibliográfica, no existe evidencia in vitro o in vivo de que las dosis clínicas (y sus concentraciones asociadas) de Eletriptán sean inhibidoras o inductoras de las enzimas del citocromo P450 incluyendo las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4, por lo que se considera improbable que Eletriptán cause interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por estas enzimas.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)/ Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y Síndrome Serotoninérgico.
Según referencia bibliográfica, se han notificado casos de pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) o Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y triptanes.

Sobredosificación:

Según referencia bibliográfica, algunos pacientes han recibido dosis únicas de 120 mg sin efectos adversos significativos. Sin embargo, teniendo en cuenta la farmacología de este grupo terapéutico, podría aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves tras una sobredosis.
En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de apoyo estándar requeridas. La semivida de eliminación de KEVAL® es de aproximadamente 4 horas, y, por tanto, la monitorización de los pacientes y la administración de un tratamiento de apoyo general después de una sobredosis con KEVAL® debe continuar durante al menos 20 horas o mientras persistan los signos y síntomas.
Se desconoce el efecto que tienen la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de Eletriptán.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, a no más de 30ºC, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

KI-CAB

Bloqueador de ácido competitivo de potasio



Descripcion:

KI-CAB contiene tegoprazan, un inhibidor de la bomba de protones.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tegoprazán 50,0 mg.
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

A. Acción farmacológica:
Este fármaco es un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB) que une competitivamente los iones de potasio a la bomba de protones (H+/K+-ATPasa) presente en las células parietales gástricas e inhibe reversiblemente la secreción de ácido en el estómago. Este fármaco se une de manera dependiente de la concentración, inhibe la secreción de ácido gástrico y tiene reversibilidad. Este fármaco inhibe directamente la bomba de protones sin experimentar actividad inducida por ácido.

B. Información farmacocinética:
1) Absorción: Cuando se administró una sola vía oral de 50 a 400 mg de tegoprazan a adultos sanos, el tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre (Tmax) fue similar en el rango de 0,5 a 1 hora. Después de una sola administración, la concentración plasmática máxima media (Cmáx) y el grado de exposición medio (AUC) de este medicamento tendieron a aumentar en proporción a la dosis dentro del rango de dosis. Después de la administración repetida durante 7 días, la concentración sanguínea máxima promedio de cada grupo de dosis fue similar o disminuyó en comparación con la administración única. Como resultado de la evaluación del efecto dietético sobre la biodisponibilidad después de la administración oral de Tegoprazan 200mg a adultos sanos con el estómago vacío y después de las comidas, se observó un retraso en la Tmax y una tendencia a disminuir la Cmax después de comer, pero el AUClast y los criterios de valoración farmacodinámicos (dentro de estómago el tiempo de retención de pH por encima de 4) no hubo una diferencia significativa.

2) Distribución: La proporción de fármaco que no se une a proteínas in vitro en el tiempo de retención de pH por encima de 4 fue de 8,7 ~ 9,0% en humanos en el rango de concentración de 1 ~ 10 µM.

3) Metabolismo y excreción: Este fármaco fue metabolizado principalmente por CYP3A4, y se confirmó que el metabolito principal es el metabolito M1 (desalquilado). Tras la administración intravenosa de este fármaco a ratas y perros, la cantidad de excreción corporal inalterada en la orina fue inferior al 1%. Tras la administración oral de la etiqueta 14C del fármaco en ratas, la tasa de recuperación de excretas a las 168 horas fue del 93% y 97% en hembras y machos, respectivamente, 22-24% y 65-69% en orina y heces, respectivamente. La intubación biliar fue se excreta en 41,4%, 25,7% y 28,4% en bilis, orina y heces, respectivamente, y la tasa de

recuperación total fue del 97,7% cuando se administró por vía oral a ratas intubadas biliares. Menos del 1% del tegoprazán sin cambios se encontró en los ácidos biliares y la orina, el 15% en las heces. El 6% del metabolito M1 se encontró en las heces. Cuando este fármaco se administró por vía oral a machos adultos sanos, la vida del organismo inalterado y del metabolito M1 fue de 4,1 horas y 22,8 horas, respectivamente. La tasa de excreción de orina es de aproximadamente el 4,1% y la tasa de pérdida es de aproximadamente fue de 1,1L/hr y la tasa de excreción urinaria del metabolito principal M1 fue de aproximadamente 2,3%, y la tasa de desaparición fue de 0,5L/hr.

4) Interacciones farmacológicas:
(1) Medicamentos que pueden afectar la concentración plasmática de este medicamento.
- Este fármaco es metabolizado por CYP3A4 en el hígado. En un estudio in vitro, el ketoconazol, inhibidor de CYP3A4, inhibió significativamente el metabolismo de este fármaco, pero los inhibidores de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 no redujeron significativamente el metabolismo de este fármaco. La coadministración de este medicamento e inhibidores de CYP3A4 puede aumentar la exposición a este medicamento.
- Este fármaco es un sustrato de P-gp, y el verapamilo, un inhibidor de P-gp, redujo su proporción de reflujo en estudios in vitro. La coadministración de este medicamento con un inhibidor de la P-gp puede aumentar la absorción de este medicamento a través del tracto gastrointestinal, lo que aumenta la exposición.
- Como resultado de la coadministración de este medicamento y claritromicina (un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y P-gp) a adultos sanos, Css,max y AUC de este medicamento aumentaron en 1,65 y 2,5 veces, respectivamente. Por otro lado, la claritromicina solo aumentó ligeramente el AUC en 1,25 veces, y no hubo un aumento significativo en Css,max, y no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas ni reacciones adversas a los medicamentos.
- Como resultado de la coadministración de este fármaco con metronidazol, tetraciclina y bismuto en adultos sanos, el AUC0-12 de tegoprazan se redujo 0,78 veces y el Css,max 0,75 veces en comparación con la administración de tegoprazan solo, y aunque el AUC0-12 de M1 metabólico tegoprazan disminuyó 0,77 veces y Css,max 0,84 veces, no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas ni reacciones adversas al medicamento.

(2) Fármacos cuya concentración plasmática puede verse alterada por este fármaco
- Este fármaco mostró efectos inhibidores competitivos contra CYP2C8 y CYP3A4 in vitro, pero sus valores de IC50 fueron aproximadamente 25 veces más altos que la concentración plasmática máxima en la dosis clínica.
- Este fármaco muestra una diferencia en el grado de inhibición según el tipo de sustrato de OATP1B1 in vitro. Considerando la concentración plasmática más alta en la dosis clínica, es posible aumentar ligeramente la concentración en sangre de algunos fármacos sustrato de OATP1B1.
- Como resultado de la coadministración de este fármaco con metronidazol, tetraciclina y bismuto en adultos sanos, no se afectó nada en la farmacodinamia de metronidazol en comparación con la administración de la coadministración de este fármaco con metronidazol, tetraciclina y bismuto. La AUC0-6 de tetraciclina se redujo 0,62 veces y el Css,max 0,64 veces en comparación, y aunque el AUC0-6 de bismuto aumentó 1,55 veces y Css,max 1,38 veces, no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas ni reacciones adversas al medicamento.

C. Información de ensayos clínicos:
Mayores antecedentes en el **PDF** adjunto.

D. Información sobre pruebas de toxicología:
1) Genotoxicidad: Este fármaco dio negativo en una prueba de mutación inversa con Salmonella y Escherichia coli. La prueba de anomalías cromosómicas in vitro utilizando la línea celular CHL fue positiva, pero la prueba de micronúcleos in vivo utilizando células de médula ósea de rata no indujo micronúcleos, por lo que fue negativa.

2) Carcinogenicidad: Como resultado de una prueba de carcinogenicidad de 2 años en ratas, este fármaco se administró en el estómago en machos 15 mg/kg/día (aproximadamente 4,8 veces de la dosis clínica AUC) y 6mg/kg/día en hembras (aproximadamente 6,8 veces de la dosis clínica AUC) se observaron tumores neuroendocrinos.

3) Toxicidad para la reproducción y el desarrollo: Como resultado de las pruebas de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano hasta una dosis alta de 500mg/kg/día. Como resultado de la prueba de desarrollo embriofetal, el exceso de costillas cortas del cuello aumentó en 100 ratas y fetos a los que se les administró 500mg/kg/día. Se determinó que la cantidad de no toxicidad (NOAEL) para la madre de la rata era 500mg/kg/día, 369 veces la dosis clínica AUC y 20mg/kg/día para el feto y 15,6 veces la dosis clínica AUC.

La dosis máxima (10mg/kg/día) de conejos presentó síntomas de aborto espontáneo y pérdida de peso, pero no tuvo efecto sobre el desarrollo fetal. Se confirmó que la dosis AUC se duplicó, la cantidad no tóxica (NOAEL) para el embrión y el feto fue de 10mg/kg/día y 4,8 veces el AUC de la dosis clínica.
Como resultado de las pruebas de evaluación de la función materna y prenatal en ratas, se confirmó que el tegoprazán y el metabolito M1 se transfirieron a la leche materna. Se determinó que la cantidad de no toxicidad (NOAEL) era de 20mg/kg/día y se confirmó que era 8 veces la dosis clínica AUC.

Indicaciones:

KI-CAB está indicado en:
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva
- Tratamiento de úlcera gástrica
- Terapia antibiótica combinada para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica y/o enfermedad gástrica atrófica crónica.

Posología y Administración:

Este medicamento se administra a adultos de la siguiente manera:
1. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva:
Administrar una dosis de 50 mg de KI-CAB comprimidos recubiertos por vía oral una vez al día, durante 4 semanas. Para pacientes con esofagitis no tratada o si los síntomas persisten, administrar durante 4 semanas más.
2. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva:
Administrar una dosis de 50 mg de KI-CAB comprimidos recubiertos por vía oral una vez al día, durante 4 semanas.
3. Tratamiento de la úlcera gástrica:
Administrar una dosis de 50 mg de KI-CAB comprimidos recubiertos por vía oral una vez al día, durante 8 semanas.
4. Combinación de antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica y / o gastritis atrófica crónica: Los pacientes infectados por Helicobacter pylori deben ser tratados con terapia de desinfección. Se administran 50 mg de este fármaco, 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina por vía oral 2 veces al día durante 7 días.

Este medicamento se puede administrar con o sin comidas.

Administración en niños:
No se ha establecido la seguridad y eficacia clínicas de este medicamento en niños y adolescentes.

Administración en ancianos:
En general, en los ancianos, las funciones fisiológicas como la función hepática o la función renal disminuyen, por lo que debe administrarse con cuidado.

Administración a pacientes con insuficiencia renal:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal.

Administración a pacientes con insuficiencia hepática:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

No administrar a los siguientes pacientes:
1) Pacientes con reacción de hipersensibilidad y antecedentes de este fármaco, sus componentes o benzimidazoles
2) Pacientes que toman un medicamento que contenga atazanavir, nelfinavir o rilpivirina

3) Mujeres embarazadas y lactantes

Reacciones Adversas:

1) Se realizaron un total de 5 ensayos clínicos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva y úlcera gástrica. De los sujetos que participaron en el ensayo clínico, 360 recibieron 50 mg de este medicamento. Las reacciones adversas y las reacciones adversas a los medicamentos (marcadas con *) notificadas en los ensayos clínicos son las siguientes.
Las reacciones adversas (más del 1%) notificadas comúnmente en este grupo de administración de fármacos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas más del 1% en ensayos clínicos (%).

Sistema de órganos	Reacciones adversas
Sistema gastrointestinal	Náusea Diarrea Mala digestión
Infección e Infecciones parasitarias	Nasofaringitis Infección por virus del tracto respiratorio superior
Enfermedad sistémica y sitio de administración anormal	Malestar torácico

Otras reacciones adversas informadas en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% después de la administración de 50 mg de este medicamento son las siguientes.

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (superior)*, malestar abdominal*, estreñimiento*, dolor abdominal*, distensión abdominal*, vómitos, eructos, dolor abdominal (inferior), úlcera gástrica*, sangrado rectal*, duodenitis erosiva*, flatulencia*, pólipos gastrointestinales*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, metaplasia epitelial intestinal, hematemesis, hemorroides, heces negras*
- Infección e infecciones parasitarias: foliculitis*, nasofaringitis*, gastroenteritis bacterial, tuberculosis latente
- Medidas de laboratorio clínico: aumento de ALT *, aumento de AST *, aumento de GGT*, aumento de bilirrubina, aumento de CPK*, sangre en orina*, glóbulos rojos positivos en orina*, aumento de gastrina en sangre*, aumento de triglicéridos en sangre*
- Enfermedad sistémica y lugar de administración anormal: fatiga*
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones progresivas: esguince de ligamentos, conmoción cerebral, excoriación, fractura de pie, lesión articular, distensión muscular
- Enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: dolores musculares*, articulares, tendinitis*
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza*, mareos.
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, dermatitis, dermatitis seborreica*
- Respiración, pecho, enfermedades mediastínicas: tos*, dolor de garganta, irritación de garganta
- Enfermedades genitales y mamarias: secreciones vaginales, prurito vulvar, calcificación mamaria*, adenomioma, quiste ovárico
- Sistema hepatobiliar: cálculo biliar, quiste hepático
- Enfermedades del sistema urinario: vejiga hiperactiva, nocturia*, quiste renal
- Tumores benignos, malignos y no especificados: adenocarcinoma gástrico, cáncer de mama, adenoma gastrointestinal*, mioma benigno uterino
- Enfermedad cardíaca: latido ventricular prematuro*
- Enfermedades de la sangre y del sistema linfático: linfadenitis*, anemia*
- Enfermedad mental: insomnio*
- Implantes dentales de cirugía y tratamiento
- Enfermedad del oído y del laberinto: dolor de oído*
- Anomalías metabólicas y nutricionales: diabetes
- Anormalidades cardiovasculares: hipertensión arterial
- Anomalías endocrinas: quiste tiroideo*

2) Se realizaron un total de 2 ensayos clínicos en pacientes con úlcera péptica positiva para *Helicobacter pylori* y gastritis atrófica crónica. De los sujetos que participaron en el ensayo clínico, 314 recibieron 50 mg de este

medicamento, 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina. Las reacciones adversas y las reacciones adversas a medicamentos notificadas en los ensayos clínicos (*) están marcadas de la siguiente manera.
Las reacciones adversas (más del 1%) notificadas comúnmente en este grupo de administración de medicamentos) se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas más del 1% en ensayos clínicos

Sistema de órganos	Reacciones adversas
Sistema gastrointestinal	Diarrea*, dolor abdominal en la parte superior*, distensión abdominal*, indigestión*, náuseas*, dolor abdominal*
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos del gusto*, dolor de cabeza*
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*

En los ensayos clínicos, otras reacciones adversas notificadas con una incidencia de menos del 1% después de la administración de 50 mg de este medicamento, amoxicilina 1g y claritromicina 500mg en los ensayos clínicos son las siguientes.
- Enfermedades gastrointestinales: estreñimiento*, sequedad bucal*, incomodidad abdominal*, Incontinencia anal*, duodenitis, heces con sangre, parestesia oral*, vómitos.
- Trastorno del sistema nervioso: vértigo*, migraña*, sueño*, trastornos del gusto*
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo: prurito*, eritema*, erupción*, erupción por medicamentos*, erupción cutánea tóxica*
- Infección e infecciones parasitarias: Nasofaringitis, cistitis, herpes zóster, foliculitis*, orzuelo, sinusitis, amigdalitis*
- Resultados de laboratorio clínico medidos: Aumento de la enzima activadora de fosfato de creatina en sangre*, aumento de la aminotransferasa del ácido aspártico, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre*
- Trastornos sistémicos y afecciones en el lugar de administración: astenia*, dolor en el pecho*
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia*, rigidez musculoesquelética*
- Sistema respiratorio, tórax, enfermedades mediastínicas: trastorno del habla, tos, dolor orofaríngeo
- Enfermedad cardíaca: palpitaciones*
- Enfermedad vascular: rubor*, enrojecimiento facial*
- Diversos trastornos oculares: coroiditis*, trastornos de la retina*
- Diversos trastornos sistémicos: insomnio*
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): adenoma de colon
- Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática
- Trastornos metabólicos y nutricionales: diabetes tipo 2.

Precauciones y Advertencias:

Administrar con cuidado a los siguientes pacientes:
1) Pacientes con insuficiencia hepática: No hay experiencia en el uso de pacientes con insuficiencia hepática. En caso de alteración de pruebas de función hepática, se recomienda control y seguimiento.
2) Pacientes con insuficiencia renal (sin experiencia de uso). En caso de alteración de pruebas de función renal se recomienda control y seguimiento.
3) Ancianos

PRECAUCIONES GENERALES

1) Hay síntomas de advertencia (pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis heces negras, etc.) que sugieren un tumor maligno, ya que este medicamento puede aliviar los síntomas de neoplasias malignas o retrasar el diagnóstico. Si hay una úlcera de estómago o sospechado, debe confirmarse que no es maligno y administrarse.

2) Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B12): si se administra un inhibidor del ácido gástrico a diario durante un período prolongado (p. Ej., 3 años o más), puede producirse una malabsorción de cianocobalamina debido a

ácido hipohidroclórico o aclorhidria. En la literatura, la deficiencia de cianocobalamina rara vez se ha informado en la administración de inhibidores del ácido gástrico. Este diagnóstico debe considerarse si se observan síntomas clínicos como deficiencia de cianocobalamina.

3) En caso de tratamiento prolongado con este medicamento, los pacientes deben ser examinados periódicamente.

4) Se observaron pólipos gástricos benignos durante la administración prolongada de este fármaco y otros inhibidores de la secreción de ácido gástrico competitivos con el potasio.

5) Para las úlceras gástricas, etc., la experiencia de uso a largo plazo no es suficiente, por lo que no se utiliza como terapia de mantenimiento.

6) Fractura: varios estudios observacionales publicados han informado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede estar asociado con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna relacionadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (dosis con administración diaria repetida) y uso prolongado de más de 1 año. Teniendo en cuenta este resultado, este medicamento debe administrarse durante el período de tiempo más corto en una dosis apropiada para la condición de tratamiento. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben ser tratados de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas.

7) Rara vez se informó hipomagnesemia en pacientes que habían sido tratados con un inhibidor de la bomba de protones durante más de 3 meses, y los casos más frecuentes se trataron durante más de 1 año. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere los suplementos de magnesio y la suspensión del inhibidor de la bomba de protones. Los pacientes que requieran tratamiento a largo plazo o que se administren conjuntamente digoxina o fármacos que causan hipomagnesemia (p. Ej., Diuréticos) requieren un control periódico de los niveles de magnesio, incluido el inicio del tratamiento. Las reacciones adversas graves incluyen rigidez, arritmia y convulsiones.

8) Cuando la acidez en el estómago disminuye debido a los inhibidores de la bomba de protones, aumenta la cantidad de bacterias presentes generalmente en el tracto gastrointestinal. Cuando se trata con inhibidores del ácido gástrico, el riesgo de infección del tracto gastrointestinal por bacterias como S*almonella, Campylobacter y Clostridium difficile* puede aumentar ligeramente. Esto se asocia con un mayor riesgo de diarrea por *Clostridium difficile,* y varios estudios observacionales han informado que este riesgo aumenta, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse cuando la diarrea no mejora. Se ha informado diarrea por *Clostridium difficile* con casi todos los agentes antimicrobianos. Los pacientes deben recibir este medicamento durante el período de tiempo más breve a una dosis adecuada para la afección que se está tratando.

9) No se ha estudiado el efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir o manejar una máquina, y no se puede predecir la pérdida de esta capacidad a partir de su acción farmacológica. Sin embargo, al considerar la capacidad de un paciente para operar u operar maquinaria, se deben tener en cuenta la condición clínica del paciente y los aspectos de reacciones adversas de este medicamento.

10) Pólipos de las glándulas fúngicas: el uso de inhibidores de la bomba de protones se asocia con un mayor riesgo de pólipos de las glándulas gástricas, especialmente el uso a largo plazo de más de 1 año se asocia con un mayor riesgo de pólipos de las glándulas fúngicas. La mayoría de los pólipos gástricos son asintomáticos. Los inhibidores de la bomba de protones o esta terapia con medicamentos deben usarse durante el período más corto de tiempo a la dosis más baja adecuada al síntoma a tratar.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres embarazadas: No existen datos de seguridad sobre la exposición humana a este medicamento durante el embarazo. Como resultado de la prueba de desarrollo embriofetal, el exceso de costillas cortas del cuello aumentó en ratas. Por lo tanto, por razones de seguridad, está prohibido el uso de este medicamento durante el embarazo.

Madre lactante: No se sabe si este medicamento pasará a la leche materna humana, por lo que no amamante si está tomando este medicamento. Como resultado de las pruebas con animales, se observó que este fármaco se

secretaba en la leche cuando se administraba a ratas.

Interacciones:

1) Fármacos que muestran una farmacocinética de absorción dependiente del pH: En el caso de un fármaco cuyo pH ácido gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad, la absorción del fármaco puede inhibirse debido a la supresión de la secreción de ácido gástrico por este fármaco. Al igual que con otros inhibidores de la secreción de ácido y antiácidos, la absorción de ketoconazol, itraconazol, ampicilinester, atazanavir, sales de hierro, erlotinib, gefitinib y micofenolato de mofetilo puede reducirse durante la administración de este medicamento. Por otro lado, se puede incrementar la absorción de fármacos como la digoxina. Dado que este fármaco inhibe la secreción de ácido gástrico, la combinación de atazanavir, nelfinavir o rilpivirina cuya absorción depende del ácido gástrico puede disminuir la concentración plasmática, lo que resulta en una disminución del efecto terapéutico. Por lo tanto, no debe coadministrarse con atazanavir, nelfinavir o rilpivirina.

2) Este fármaco es metabolizado principalmente por CYP3A4. La coadministración de este medicamento y claritromicina, un inhibidor de CYP3A4, aumentó el AUC de este medicamento y claritromicina en 2,5 y 1,25 veces, respectivamente.

3) Este fármaco no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de amoxicilina.

4) Este fármaco no afectó la farmacocinética de atorvastatina.

5) Según un estudio que evaluó la administración concomitante de este fármaco y antiinflamatorios no esteroides (naproxeno, aceclofenaco o celecoxib), no se encontró ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis grave de este fármaco. En ensayos clínicos, ha habido experiencia de dosis únicas de este fármaco de hasta 400 mg en adultos sanos. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar síntomas de toxicidad y, si es necesario, se debe realizar un tratamiento adyuvante general.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

LATOF

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost.
2. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002

Descripcion:

Latof contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost 0,005 g
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

PG F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 alfa y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de Latanoprost en algunas combinaciones.
Estudios realizados en pacientes tratados durante 6 meses una vez al día con Latanoprost experimentaron una reducción de la presión intraocular de 6 a 8 mmHg. Latanoprost una vez al día ha sido por lo menos tan efectivo

como timolol dos veces al día en reducir la presión intraocular. Se ha observado efectos aditivos sobre la presión intraocular con el uso combinado de timolol y Latanoprost en pacientes con glaucoma no controlado.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:
Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido, para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.
Se ha descrito una reducción significativa de la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.
Reducciones significativas en la presión intraocular se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de Latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de Latanoprost aplicado una vez al día versus dos veces al día, podría estar relacionada con el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución:
El volumen de distribución en humanos es de 0,16 ± 0,02 L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local.
Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo:
Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:
La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida (t1/2 = 17 min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.
Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presentan intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica
Vía : Ocular
Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:
Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo

menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a los derivados de las prostaglandinas. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas oculares reportadas con una incidencia entre un 5 y un 15% fueron: visión borrosa, ardor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, prurito, aumento de la pigmentación del iris y queratitis punctata.

Otros eventos adversos reportados con una incidencia entre el 1% y el 4% son: ojo seco, dolor ocular, lagrimeo excesivo, formación de costras palpebrales, malestar, dolor o edema palpebral, eritema, y fotofobia.

Las reacciones adversas, que se presentan en menos del 1% de los pacientes son: conjuntivitis y diplopía.

Reacciones adversas consideradas muy raras son: embolia arterial de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea en retinopatía diabética.

A nivel sistémico, las reacciones adversas reportadas más comúnmente son: infección del tracto respiratorio superior/resfriado o gripe, (4%). Dolor en el pecho/angina de pecho/ dolor de espalda y reacción alérgica en la piel (1 a 2%).

También se ha reportado asma y exacerbación del asma, disnea, edema corneal y erosiones, queratitis por herpes, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.
Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.
Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el

tratamiento.
Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

No hay experiencia en el uso delatanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre las personas de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la administración de latanoprost y pueden volver a colocarse 15 minutos después de la administración.

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otros) con dosis muy superiores a las máximas recomendadas en humanos; sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Por esa razón, latanoprost puede ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando latanoprost necesita ser administrado a una mujer que esta amamantando o planea hacerlo, e informar a la paciente.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Medicamentos con acción hipotensora ocular (timolol, adrenalina y acetazolamida) pueden potenciar el efecto de Latanoprost.

Se debe esperar por lo menos 5 minutos entre las aplicaciones de dos diferentes gotas oftálmicas.

Sobredosificación:

Aparte de la irritación ocular, la hiperemia conjuntival o epiescleral, los efectos de una sobredosis de latanoprost administrado por vía ocular no se conocen. La administración intravenosa de altas dosis de latanoprost en monos se ha asociado con broncoconstricción transitoria, sin embargo, en 11 pacientes con asma bronquial tratados con latanoprost, no hubo broncoconstricción inducida. La perfusión intravenosa de hasta 3 mg/Kg en voluntarios sanos produce concentraciones plasmáticas 200 veces mayor que durante el tratamiento clínico, y no se observaron reacciones adversas. Dosis intravenosas de 5,5 a 10 mg/Kg causó dolor abdominal, mareo, fatiga, sofocos, náuseas y sudoración.

En caso de ocurrir una sobredosis con latanoprost solución oftálmica estéril, el tratamiento debe ser sintomático.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

LATOF SP

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LATANOPROST solución oftálmica, publicado por la AEMPS, con fecha, diciembre del 2016.

Descripcion:

Latof SP contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presenten intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.
Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

Composición:

Latof SP no contiene preservantes.

Cada 1 mL (32 gotas) de solución oftálmica estéril de LATOF SP contiene:
Latanoprost: 0,05 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de LATOF SP contiene:
Latanoprost: 0,005 g
Excipientes: cloruro de sodio, bifosfato de sodio anhidro, fosfato bisódico anhidro, aceite de ricino, hipromelosa 2910, agua purificada c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost, es un análogo de la prostaglandina F2 , agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en seres humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

Estudios indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, aunque se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

Se ha demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia y cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Estudios a corto plazo (1 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

Latanoprost no ejerce un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

No se ha observado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

Población pediátrica:
La eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos menores de 18 años fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble ciego, donde se comparó latanoprost con timolol en 107 pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma pediátrico (requisito para neonatos: haber superado como mínimo 36 semanas de gestación).
Los pacientes recibieron una vez al día latanoprost 0,005% o dos veces al día timolol 0,5% (u opcionalmente 0,25% en el caso de individuos menores de 3 años de edad). La variable principal de eficacia fue la reducción media en la presión intraocular (PIO), desde el inicio hasta el término del estudio. Las reducciones medias de la PIO en los grupos de latanoprost y timolol fueron similares. En todos los grupos de edad estudiados (de 0 a menores de 3 años, de 3 a menores de 12 años y de 12 a 18 años de edad), la reducción media de la PIO en el grupo de latanoprost fue similar a la del grupo de timolol, en la semana 12. Sin embargo, los datos de eficacia en el grupo de edad de 0 a menores de 3 años de edad, se basaron en sólo 13 pacientes tratados con latanoprost y no se observó una eficacia relevante en los 4 pacientes que representaban el grupo de edad de 0 a menores de 1 año de edad en el estudio. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

Las reducciones de la PIO entre individuos en el subgrupo de glaucoma congénito/infantil primario (GCP) fueron similares entre el grupo de latanoprost y el grupo de timolol. El subgrupo no-GCP (p.ej., glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquico) mostró unos resultados similares a los del subgrupo con GCP. El efecto sobre la PIO se observó tras la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de 12 semanas del estudio, como en los adultos.

Propiedades farmacocinéticas:
Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost, se transforma en una molécula biológicamente activa.

El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.

Estudios realizados en seres humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica. Después de la administración tópica en monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior llegan cantidades mínimas del fármaco.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. La semivida plasmática es de 17 minutos en humanos. Estudios en animales indican que los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en la orina.

Población pediátrica:
En un estudio abierto de farmacocinética de concentraciones plasmáticas del ácido de latanoprost en 22 pacientes adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a menores de 18 años de edad) con hipertensión ocular y glaucoma. Todos los grupos de edad fueron tratados con latanoprost 0,005%, una gota diaria en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a menores de 12 años de edad y 6 veces superior en niños menores de 3 años de edad en comparación con los adultos, aunque se mantuvo un amplio margen de seguridad para los efectos adversos sistémicos. El tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos tras la aplicación de la dosis en todos los rangos de edad. La semivida de eliminación

plasmática media fue corta (inferior a 20 minutos), similar en pacientes pediátricos y adultos, no dando lugar a que el ácido de latanoprost se acumulara en la circulación sistémica bajo las condiciones del estado estacionario.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presenten intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.
Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.
Uso: Ocular.
Forma farmacéutica: Solución Oftálmica.

Dosis usual en adultos (incluidos ancianos):
La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si LATOF SP se administra por la noche.

La dosificación de LATOF SP no debe exceder de una vez al día, ya que, se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos.

En el caso de estar utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, estos medicamentos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Población pediátrica:
LATOF SP puede utilizar en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación). Los datos del grupo de menores de 1 año de edad son muy limitados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados de las prostaglandinas o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Carcinogenesis:

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. En términos generales, latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1.000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa en monos no anestesiados, producían un aumento de la frecuencia respiratoria, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta

duración. En estudios animales, no se ha observado que latanoprost tenga propiedades sensibilizantes.
En los ojos de conejos y de monos, no se han podido detectar efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día como máximo (dosis clínica, aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En monos, sin embargo, se ha observado que latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris.
El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser por la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, sin que se observen cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente.
Estudios de toxicidad ocular crónica han demostrado que la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost también produce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores a las dosis clínicas. Este efecto no se ha observado en humanos.
Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de mutación inversa en bacterias, de mutación genética en el linfoma murino y de micronúcleos en ratones. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios in vitro con linfocitos humanos. Se han reportado efectos similares con la prostaglandina F2 (natural), lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos.

Estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis de ADN no programada in vitro/in vivo en ratas fueron negativos e indicaron que latanoprost no posee potencial mutagénico.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y en ratas fueron negativos.
En estudios en animales no se ha observado que latanoprost afecte la fertilidad masculina o femenina. En estudios en ratas no se observó embriotoxicidad a dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embrioletales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día.
La dosis de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) causó toxicidad embriofetal significativa caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y de abortos, así como por una reducción en el peso fetal.

No se ha observado potencial teratogénico.

Reacciones Adversas:

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris. Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:
Raras: Queratitis herpética*.
- Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea*, mareo*.
- Trastornos oculares:
Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, grosor, pigmentación y de la cantidad).
Frecuentes: Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, queratitis puntiforme, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular, fotofobia; conjuntivitis*.
Poco frecuentes: Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*.
Raras: Edema corneal*; erosión corneal; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*.
Muy raras: Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado.
- Trastornos cardíacos:
Poco frecuente: Angina; palpitaciones*.
Muy raras: Angina inestable

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuente: Asma*; disnea*.
Raras: Asma, exacerbación de asma.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción.
Raras: Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuencia no conocida: Mialgia*, artralgia*.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuente: Dolor torácico*.
Muy raras: Dolor torácico.

*RAM identificada en la experiencia postcomercialización.

Población pediátrica:
En dos estudios a corto plazo (≤ 12 semanas), con 93 pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevos acontecimientos adversos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares. Los acontecimientos adversos que se observaron con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con los adultos fueron: nasofaringitis y pirexia.

Precauciones y Advertencias:

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente.

Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, amarillo-marrón y verde-marrón. Se ha observado que el inicio del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años.

El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul. En los pacientes que poseen un color de ojos homogéneamente gris, verde o marrón este cambio se ha observado raramente.

El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos.

Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. Hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. No se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior.

En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, deberá interrumpirse el tratamiento con latanoprost.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en

estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución.

Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el periodo peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Se han notificado casos de edema macular principalmente en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior, con lentes intraoculares de cámara anterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Por tal razón, latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes con factores de riesgo conocido (predisposición a iritis y uveítis), latanoprost debe utilizarse con precaución.

La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia post-comercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución.

Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria (la mayor parte de las notificaciones fue en pacientes japoneses). La experiencia disponible hasta la fecha muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, revirtiéndose en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost.

Latanoprost puede producir cambios graduales en las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas o del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez que se interrumpe el tratamiento.

Población pediátrica:
Los datos de eficacia y seguridad del grupo de menores de 1 año de edad (4 pacientes) son muy limitados. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).
En niños desde los 0 hasta los 3 años de edad que padecen principalmente GCP (Glaucoma Congénito Primario), la cirugía (p.ej., trabeculotomía/goniotomía) se sigue manteniendo como la primera línea de tratamiento.

No se ha establecido la seguridad a largo plazo en niños.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir una visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en mujeres embarazadas. Este medicamento presenta efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, feto o neonato. Por lo tanto, LATOF SP no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia: LATOF SP y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que no debe administrarse en mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia debe ser interrumpida.

Fertilidad: En estudios en animales no se ha observado que latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad en machos y hembras.

Interacciones:

No se dispone de datos definitivos sobre la interacción del medicamento.
Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Población pediátrica:
Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Sobredosificación:

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debido a una sobredosis con latanoprost.
Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofocos y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa a dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.
La administración intravenosa de latanoprost a monos, se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de latanoprost, no se indujo broncoconstricción.

En caso de sobredosis con LATOF SP, el tratamiento debe ser sintomático.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

LATOF-T

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost / timolol.

2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814; TIMOLOL OPHTALMIC.

3. Monografía producto original, timolol de uso oftálmico, publicado por la FDA con fecha: 24 de junio del 2006.

4. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002.

Descripcion:

LATOF-T es una asociación de timolol y latanoprost para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost: 0,005 g
Timolol (Como maleato): 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Timolol y latanoprost están disponibles en una asociación oftálmica para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo sin propiedades de estabilizador de membrana, y sin actividad simpaticomimética intrínseca. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

Los diferentes mecanismos de acción de estos agentes proporcionan la justificación de su uso combinado en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. Al parecer, timolol reduce la presión intraocular mediante la inhibición de la producción de humor acuoso, junto con un ligero aumento en el drenaje de humor acuoso, sin afectar la capacidad de adaptación o el tamaño de la pupila. Por otra parte, latanoprost produce la reducción de

la presión intraocular aumentando el drenaje uveoescleral.

Dado que ambos agentes, timolol y latanoprost, administrados por vía oftálmica, poseen eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular; estudios comparativos en pacientes, con estas patologías, han indicado que latanoprost es al menos tan eficaz como el timolol en el control del glaucoma y de la hipertensión ocular. El uso combinado de estos agentes ha producido efectos aditivo-reductores sobre la presión intraocular.

Prostaglandina (PG) F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma.

Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

Por otra parte, timilol es capaz de reducir la presión intraocular elevada (PIO) tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes normotensos ocularmente. Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que el clorhidrato de propranolol cuando se administra de manera sistémica, así como ha demostrado poseer un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías.

Timolol disminuye la PIO en voluntarios sanos sin afectar el tamaño, la capacidad adaptación de la pupila, la agudeza visual y la presión sanguínea. De los alfa bloqueadores que han sido estudiados, timolol parece ser el que posee mayores efectos hipotensores oculares.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2fl y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de latanoprost en algunas combinaciones.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico que compite con las catecolaminas para ocupar los sitios de unión del receptor beta simpático. Bloquea receptores beta1 y beta2, por lo tanto, no es cardioselectivo; timolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto anestésico local o estabilizante de membranas. El mecanismo exacto por el cual los -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no esta claramente establecido. Estudios de fluorofotometría sugieren que la reducción en la producción de humor acuoso es el efecto predominante. Timolol parece causar poco efecto sobre la salida del humor acuoso.

FARMACOCINÉTICA

Latanoprost

Absorción:
Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa en la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular, se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de latanoprost una vez al día versus dos veces al día puede estar basada en el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución
El volumen de distribución en humanos es de 0,16 ± 0,02 L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local. Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo
Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea, convirtiéndolo en un ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

Excreción
La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida (t1/2 = 17 min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Timolol

Absorción
El grado de absorción sistémica de timolol tras la aplicación oftálmica no ha sido completamente establecido; sin embargo, la absorción puede efectivamente ocurrir, lo que se corrobora debido a los efectos adversos sistémicos descritos después de la administración oftálmica de la droga. Tras la administración tópica de solución de timolol 0,5% dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron entre los 0,46 y 0,35 ng/mL. En las personas que reciben timolol 0,5% una vez al día, las concentraciones máximas promedio son de 0,28 ng/mL. Tras la aplicación tópica en el ojo de una solución de timolol 0,5% la reducción de la PIO generalmente ocurre dentro de 15-30 minutos, alcanza el efecto máximo en 1 a 5 horas y persiste por alrededor de 24 horas.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica.
Vía : Ocular
Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:
Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol o a los derivados de las prostaglandinas o a algún otro beta-bloqueador. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

No administrar a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no administrar a pacientes con manifiesta insuficiencia cardiaca, bradicardia sinusal grave, shock cardiogénico, o bloqueo AV de segundo o tercer grado: la administración de timolol podría producir una exacerbación de cualquiera de estas patologías.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de la asociación oftálmica de latanoprost/timolol fueron: ardor (11% de los pacientes) y hiperemia conjuntival (9%). Mientras que el prurito local, la sensación de ojo seco y el excesivo lagrimeo sólo se observaron ocasionalmente. No hubo cambios significativos en la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino, o en el segmento posterior durante el tratamiento.

En un estudio que incluyó pacientes con glaucoma, tratados con la combinación latanoprost/timolol en un régimen de una vez al día (latanoprost 0.005%/timolol al 0,5%) no se informaron efectos adversos sistémicos significativos.

Se ha informado pigmentación del iris en un 16 – 20% de todos los pacientes tratados con latanoprost. Esta pigmentación es más común en pacientes con color de ojos mixtos azul/pardo, verde/pardo o amarillo/pardo. Además se ha observado oscurecimiento, enrojecimiento y alargamiento de las pestañas en un 37,4% de los pacientes tratados con latanoprost.

Se ha informado la sensación de cuerpo extraño y visión borrosa durante la administración, irritación local (que no impide que se siga aplicando), blefaritis, conjuntivitis, trastornos corneales, dolor ocular.

Se ha reportado bradicardia. En personas asmáticas puede producir broncoespasmo.

Otras manifestaciones reportadas son: cefalea, rash, dolor de espalda, de las articulaciones y musculares, erosiones dérmicas, uveítis. Para Latanoprost se ha reportado casos de oscurecimiento de la piel palpebral.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos tras la aplicación tópica, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de beta-bloqueadores pueden ocurrir con la administración oftálmica, incluyendo reacciones respiratorias y cardiacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardiaca.

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica estéril ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO. Tampoco se recomienda la administración de 2 betabloqueadores locales.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

No hay evidencia en el uso de Latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

Debido a los potenciales efectos de los medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgen signos o síntomas que sugieran una reducción del flujo sanguíneo cerebral tras el inicio de la terapia con timolol, se debe considerar una terapia alternativa.

Desprendimiento de la coroides después de procedimientos de filtración, ha sido reportado con la administración de reductores de la producción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alergenos, cuando se encuentran en tratamiento con beta-bloqueadores.

Se ha informado que los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar la debilidad muscular consistente en ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Timolol rara vez ha reportado aumentar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos, por lo que este tipo de pacientes debe ser observado con atención.

Embarazo y Lactancia:

EMBARAZO: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad del uso de esta asociación durante el embarazo. Se han descrito efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo.

LACTANCIA: Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. En consecuencia esta asociación no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.
Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador -adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y/o bradicardia marcada; también se puede producir vértigo, síncope y/o hipotensión ortostática.

La administración concomitante de bloqueadores -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio o de glucósidos cardíacos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por ello se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y/o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo sinoauricular y la conducción cardiaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando quinidina y timolol se utilizan de forma concomitante, ya sea administrado por vía oral u oftálmica. Esta interacción ha sido atribuida a la inhibición del metabolismo de timolol (a través del citocromo P-450 isoenzima 2D6) por quinidina.

Sobredosificación:

A nivel local, la sobredosis puede producir irritación, hiperemia y rash. Además existen notificaciones de casos de sobredosis inadvertidas con timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con la sobredosificación por vía sistémica: mareos, cefalea, dolor muscular, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardiaco.

Tratamiento
Se debe acudir inmediatamente a un centro asistencial para controlar la sintomatología presente y aplicar las medidas de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

LATOF-T SP

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LATANOPROST/TIMOLOL solución oftálmica, publicado por la AEMPS, con fecha, junio del 2017.

Descripcion:

LATOF T SP es una asociación de timolol y latanoprost, está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden insuficientemente a agentes tópicos que reducen la PIO.

Composición:

LATOF T SP no contiene preservantes

Cada 1 mL (33 gotas) de solución oftálmica estéril de LATOF T SP contiene:
Latanoprost: 0,05 mg
Timolol: 5,00 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de LATOF T SP contiene:
Latanoprost: 0,005 g
Timolol: 0,500 g
Excipientes c.s.: cloruro de sodio, bifosfato de sodio anhidro, fosfato disódico anhidro, aceite de ricino, hipromelosa 2910, agua purificada

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
LATOF T SP contiene dos principios activos: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada por mecanismos de acción diferentes, el efecto combinado produce una reducción de la PIO mayor que la de cualquiera de los dos componentes administrados individualmente.
Latanoprost, es un análogo de la prostaglandina F2 , agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la PIO aumentando el drenaje del humor acuoso. El principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en el drenaje a través de la vía convencional (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost

carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hemato-acuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en ojos de monos a los que se les había realizado una extracción extracapsular del cristalino, no afectó a los vasos sanguíneos retinianos, como se demostró mediante angiografías con fluoresceína. Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudofáquicos.
Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no específico), que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o estabilizadora de membrana. Timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar.
No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo betaadrenérgico endógeno. No se ha encontrado que timolol afecte de un modo significativo a la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa a las proteínas plasmáticas. En conejos, luego de un tratamiento crónico, timolol no mostró efectos sobre el flujo sanguíneo ocular regional.

Efectos farmacodinámicos:

La asociación Latanoprost/Timolol (en estudios de determinación de dosis) produjo disminuciones significativamente mayores de la PIO diurna media comparado con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia.
Los datos existentes sugieren que la administración vespertina puede ser más eficaz en la reducción de la PIO que la administración matutina. No obstante, se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente, así como el posible cumplimiento por parte del mismo.
En caso de que la combinación fija no sea suficientemente eficaz, los resultados de los estudios indican que la administración por separado de timolol dos veces al día y de latanoprost una vez al día puede ser eficaz.
La acción de la combinación Latanoprost/timolol se inicia en menos de 1 hora y el efecto máximo se produce entre las seis y las ocho horas siguientes. Después de la administración de múltiples tratamientos, se ha demostrado que existe un efecto reductor adecuado de la PIO durante un periodo máximo de 24 horas tras la administración de la dosis.

Propiedades farmacocinéticas:

Latanoprost:
Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost, se transforma en una molécula biológicamente activa.
El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.
Estudios realizados en humanos indicaron que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica de latanoprost solo. Después de la administración tópica a monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados.

El aclaramiento plasmático del ácido de latanoprost es de 0,40 L/h/kg y su volumen de distribución es pequeño, de 0,16 L/kg, dando lugar a una semivida plasmática corta de 17 minutos. La biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost después de la administración ocular tópica es del 45%. La unión del ácido de latanoprost a las proteínas plasmáticas es del 87%.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. En estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en la orina.

Timolol:
La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/mL a los 10 – 20 minutos de la administración tópica de una gota de colirio en cada ojo, una vez al día (300 microgramos/día). La semivida plasmática del timolol es de aproximadamente 6 horas.
Timolol se metaboliza extensamente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de timolol inalterado.

Combinación Latanoprost/Timolol:
No se han observado interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y timolol, aunque transcurridas de 1 a 4

horas después de la administración y en comparación con la monoterapia, se ha observado un aumento de aproximadamente el doble de la concentración de ácido de latanoprost en el humor acuoso.

Indicaciones:

Está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden insuficientemente a agentes tópicos que reducen la PIO.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica
Uso: Ocular
Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos (incluidos ancianos):
La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. La dosificación no debe exceder de una gota, una vez al día, en el (los) ojo(s) afectado(s).

Población pediátrica:
No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y en adolescentes.

Forma de administración:
Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos.
En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, dichos productos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Contraindicaciones:

LATOF T SP está contraindicado en pacientes con:
- Enfermedades reactivas de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardiaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales están bien establecidos. No se observaron reacciones adversas oculares o sistémicas en conejos tratados tópicamente con la combinación fija o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y de timolol. Los estudios sobre farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico realizados con cada uno de los componentes no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. Latanoprost no afectó a la curación de las heridas de la córnea en los ojos de conejos, mientras que timolol sí inhibió el proceso en los ojos de conejos y de monos cuando se administró con una frecuencia mayor de una vez al día.
Para latanoprost no se han encontrado efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, ni posee potencial teratogénico en ratas y conejos.

No se observó embriotoxicidad en ratas tratadas con dosis intravenosas máximas de 250 microgramos/kg/día. Sin embargo, las dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día de latanoprost (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) produjeron toxicidad embriofetal en conejos, caracterizada por un aumento en la incidencia de

resorciones tardías y abortos, así como por una reducción en el peso fetal.

Timolol no evidenció efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, o potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

Reacciones Adversas:

En el caso de latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular (pigmentación del iris, que puede ser permanente), el resto de reacciones adversas oculares son, en general, transitorias y ocurren tras la administración de la dosis. En el caso del timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas. Esto puede causar efectos adversos, como los observados con agentes beta bloqueantes sistémicos, pero la incidencia es menor.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas en la combinación Latanoprost/Timolol:
- Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea.
- Trastornos oculares:
Muy frecuentes: Hiperpigmentación del iris.
Frecuentes: Dolor ocular, irritación ocular, (incluidos pinchazos, quemazón, picor, sensación de cuerpo extraño).
Poco frecuentes: Trastornos de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo aumentado.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción cutánea, prurito.

Reacciones adversas de Latanoprost:
-Infecciones e infestaciones: Queratitis herpética
-Trastornos del sistema nervioso: Mareos
-Trastornos oculares: Cambios en las pestañas y el vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de las pestañas); queratitis puntiforme, edema periorbital; iritis; uveítis, edema macular incluido el edema macular cistoide; ojo seco; queratitis; edema corneal; erosión corneal; triquiasis; quiste del iris; fotofobia; cambios periorbitales y en los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado; edema palpebral; reacción cutánea localizada en los párpados; pseudopemfigoide de la conjuntiva ocular; oscurecimiento de la piel palpebral.
-Trastornos cardiacos: Angina; angina inestable; palpitaciones.
-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Asma; empeoramiento del asma; disnea.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo: Mialgia; artralgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor torácico.

Reacciones adversas de maleato de timolol (administración ocular):
-Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas sistémicas incluida reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito.
-Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia.
-Trastornos psiquiátricos: Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas.
-Trastornos del sistema nervioso: Accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, mareos, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, dolor de cabeza, síncope.
-Trastornos oculares: Desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, erosión corneal, queratitis, diplopía, disminución de la sensibilidad corneal, signos y síntomas de irritación ocular (p.ej., quemazón, pinchazos, picor, lagrimeo y enrojecimiento), ojos secos, ptosis, blefaritis, visión borrosa.
-Trastornos del oído y del laberinto: Acúfenos.
-Trastornos cardiacos: Parada cardiaca, insuficiencia cardiaca, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca congestiva, dolor torácico, arritmia, bradicardia, edema, palpitaciones.
-Trastornos vasculares: Frío en pies y manos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.
-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo (particularmente en pacientes con una

enfermedad broncoespástica preexistente), tos, disnea.
-Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, vómitos, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, náuseas.
-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, erupción psoriasiforme, exacerbación de psoriasis, alopecia.
-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia.
-Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción sexual, disminución de la líbido.
-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, fatiga.

Precauciones y Advertencias:

Efectos sistémicos:
Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, LATOF T SP se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, como las que se observan con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, aunque su incidencia es baja.

Trastornos cardiacos:
En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej., enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) e hipotensión, se debe evaluar de manera estricta el tratamiento con beta-bloqueantes y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares en busca de signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas.
Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.
Tras la administración de timolol, se han notificado reacciones cardiacas y raramente muerte asociada a insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares:
Se deberá tratar con precaución a los pacientes con alteraciones/trastornos graves de la circulación periférica (p.ej., formas graves de enfermedad o del síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:
Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos, se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. LATOF T SP se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y sólo si el beneficio sobrepasa al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:
Se deben administrar betabloqueantes con precaución a pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.
Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Trastornos corneales:
Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución.

Otros agentes betabloqueantes:
El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se habrá de monitorizar cuidadosamente. No se recomienda la administración de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.

Reacciones anafilácticas:
Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo:
Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de una terapia supresora del humor acuoso (p.ej., timolol y acetazolamida), tras cirugías filtrantes.

Anestesia quirúrgica:
Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear el efecto sistémico beta-agonista (p.ej., adrenalina). El anestesista debe estar informado si el paciente está recibiendo timolol.

Tratamiento concomitante:
Timolol puede interaccionar con otros medicamentos.

Otros análogos de prostaglandinas:
No se recomienda el uso concomitante de dos o más prostaglandinas, análogos o derivados de prostaglandinas.

Cambios en la pigmentación del iris:
Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De manera similar a la experiencia obtenida con el colirio de latanoprost, se observó un incremento de la pigmentación del iris en un 16-20% del total de pacientes tratados con la combinación Latanoprost/timolol durante un periodo de un año. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón, azul-marrón o gris-marrón, y se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. Normalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. En los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul, gris, verde o marrón, este cambio se ha observado raramente.
El cambio del color del iris ocurre de forma lenta y puede no ser perceptible durante varios meses o años, y no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.
No se ha observado un aumento posterior en la pigmentación marrón del iris después del cese del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.
Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento.
No se ha observado acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior, pero los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse si continúa el aumento de la pigmentación del iris.
Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Cambios en los párpados y las pestañas:
Se ha notificado oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, en relación con el uso de latanoprost.
El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado. Estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de las pestañas o pelos, y el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al cese del tratamiento.

Glaucoma:
No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o crónico de ángulo cerrado, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario. El latanoprost tiene muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado. Por ello, en estos casos se recomienda utilizar LATOF T SP con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Queratitis herpética:
Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Edema macular:
Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo casos de edema macular cistoide. Estos casos corresponden principalmente a pacientes afáquicos, pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar un edema macular. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La instilación del colirio puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto pase, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
Latanoprost
No existen datos suficientes sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Timolol
No hay datos suficientes del uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.
Los estudios epidemiológicos no han indicado la existencia de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intra-uterino, cuando se administran betabloqueantes por vía oral.
Adicionalmente, se han observado signos y síntomas del betabloqueo (p.ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria, hipoglucemia) en neonatos, cuando se administran betabloqueantes antes del parto. Si se administra LATOF T SP antes del parto, se debe monitorizar estrechamente a los neonatos durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, LATOF T SP no se debe administrar durante el embarazo.

Lactancia: Los betabloqueantes se excretan en leche materna. No obstante, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que aparezca cantidad suficiente en la leche materna que produzca síntomas clínicos de betabloqueo en el recién nacido. Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por lo tanto, LATOF T SP no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad: En estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ni timolol ejerzan algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Interacciones:

No hay estudios específicos sobre la interacción de medicamentos con la combinación latanoprost/timlol.
Tras la administración concomitante por vía oftálmica de dos análogos de prostaglandinas, ha habido notificaciones de aumentos paradójicos de la presión intraocular. Por tanto, no se recomienda la utilización de dos o más prostaglandinas, análogos o derivados de prostaglandinas.
Existe un efecto potencial aditivo que puede resultar en hipotensión y/o marcada bradicardia, cuando se administran soluciones oftálmicas betabloqueantes concomitantemente con bloqueantes de canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpáticomiméticos, guanetidina.
Se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (p.ej., disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) cuando se administra un tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p.ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.
El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra LATOF T SP a pacientes que ya están, siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico oral, por lo que no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos por vía oftálmica.
Se ha notificado midriasis de manera ocasional tras el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).
La reacción hipertensora ante la supresión brusca por clonidina puede potenciarse con la administración de betabloqueantes.
Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Sobredosificación:

No se dispone de datos en seres humanos en relación con una sobredosis con la combinación Latanoprost/Timolol.
Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardiaco. Si se produjeran estos síntomas, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte. Los estudios realizados han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente.
Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos debidos a sobredosis con latanoprost.
La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost:
Tratamiento: lavado gástrico si es necesario. Realizar un tratamiento sintomático. Latanoprost sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 microgramos/kg produjo náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. Estos síntomas fueron de intensidad de leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento en menos de 4 horas después de finalizar la infusión.

Almacenaje:

Almacenar entre 2°C y 8°C.

LEOVAL

Antiepiléptico



Bibliografia:

1. Folleto producto LEVETIRACETAM comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha Octubre de 2015.

Descripcion:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 500 mg contiene:
Levetiracetam 500 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 1000 mg contiene:
Levetiracetam 1000 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LEOVAL 500 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
LEOVAL 1000 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA
El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria, sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.
Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina, inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado, en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

EFECTOS FARMACODINÁMICOS
Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Adultos y adolescentes

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.
El pico de nivel plasmático (Cmáx) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días, con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (Cmáx) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/mL respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa.

Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 mL/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66% y el 24% de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Poblaciones especiales de Pacientes

Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal: El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica, la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50% como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica: Niños (4 a 12 años)
Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso, fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolecentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología
– Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
La dosis inicial recomendada es de 250 mg, dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg, dos veces al día, tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg, dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg, dos veces al día.

– Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg, dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg, dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg, dos veces al día, cada dos a cuatro semanas.

Población pediátrica:
El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis.

– Monoterapia
No se ha establecido la seguridad y eficacia de LEOVAL como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

– Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg
LEOVAL solución oral es la formulación más adecuada para su administración en niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar LEOVAL solución oral para administrar dosis por debajo de 500 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg, debe ser 250 mg, dos veces al día, con una dosis máxima de 750 mg, dos veces al día.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Insuficiencia Renal
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en mL/min (CLcr).

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)	Dosis y Frecuencia
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis° ¹†	-	500 a 1.000 mg una vez al día° ²†

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg, en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)	Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) una vez al día ° ¹† ° ²†

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m2.

Forma de administración
Los comprimidos recubiertos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones

hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes, demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito.

Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando Levetiracetam se administra junto con Topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:
De acuerdo a estudios clínicos publicados

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad, ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que Levetiracetam no era diferente (no era inferior) al placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto, no experimentaron un empeoramiento en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p.ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día, cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.
Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas, se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
En estudios animales, no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo:
Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos, han documentado hallazgos en alrededor de 1.000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada, tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia:
Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.
Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:
Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.
Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos, que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg, cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato, disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral, al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LEOVAL INYECTABLE

Antiepiléptico



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LEVETIRACETAM solución concentrada para perfusión 100 mg/mL, publicado por la AEMPS.

Descripcion:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada vial de 5 mL de solución contiene:
Levetiracetam 500 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 viales de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se

correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
El perfil farmacocinético se ha determinado mediante la administración oral. Una dosis única de 1.500 mg de levetiracetam diluida en 100 mL de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral de 1.500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4.000 mg diluidas en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 15 minutos y dosis de hasta 2.500 mg diluidas en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % perfundidas durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinéticos y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. El perfil farmacocinético no dependiente del tiempo de levetiracetam también se determinó mediante la perfusión intravenosa de una dosis de 1.500 mg durante 4 días, administrada dos veces al día.

No hay evidencia relevante de variabilidad circadiana, de género o raza. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Distribución: La concentración plasmática máxima (Cmax) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1.500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de 51 + 19 µg/mL (media aritmética + desviación estándar).

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio, fue de 0,96 mL/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis

(aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis. La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada:
En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática:
En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica Niños (4 a 12 años):
No se ha investigado la farmacocinética tras la administración intravenosa en pacientes pediátricos.

Sin embargo, basándonos en las características farmacocinéticas de levetiracetam, tras la administración intravenosa en adultos y en la farmacocinética tras la administración oral en niños, se espera que la exposición (AUC) a levetiracetam sea similar en pacientes pediátricos de 4 a 12 años tras la administración oral y tras la administración intravenosa.

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Indicaciones:

LEVETIRACETAM está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEVETIRACETAM está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de la crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12

años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Levetiracetam concentrado es una alternativa para pacientes en los que no es factible temporalmente la administración oral.

Posología y Administración:

Vía intravenosa
Dosis: según prescripción médica.

Posología
El tratamiento con levetiracetam se puede iniciar tanto por administración intravenosa como por administración oral.
La conversión desde la administración oral a la administración intravenosa se puede realizar directamente sin modificar la dosis, manteniendo la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

– Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

– Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

– Monoterapia en niños de 4 a 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

– Terapia concomitante en niños entre los 4 y 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg.
El médico debe prescribir la forma farmacéutica y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.
La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/ reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.
La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	**Dosis inicial:** **10 mg/kg dos veces al día**	**Dosis máxima:** **30 mg/kg dos veces al día**
15 kg° [1]†	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg° [1]†	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg° [2]†	500 mg dos veces al día	1.500 dos veces al día

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100 mg/mL solución oral.
(2) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

– Terapia en niños de edad inferior a los 4 años
No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam concentrado para perfusión en niños menores de 4 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores):
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

– Insuficiencia Renal:
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en mL/ min (CLcr).

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en mL/min, del paciente. El CLcr, en mL/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m2)}} \times 1{,}73$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia**
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis° [1]†	-	500 a 1.000 mg una vez al día° [2]†

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.
El CLcr en mL/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para niños y adolescentes jóvenes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{}$$

Creatinina sérica (mg/dl)

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de Creatinina (mL/ min/ 1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg**
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) una vez al día° ¹† ° ²†

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg), luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m2.

Forma de Administración
LEOVAL solución concentrada para perfusión 100 mg/mL es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 mL de un diluyente compatible como mínimo y administrarse por vía intravenosa como una perfusión intravenosa de 15 minutos.

LEOVAL solución concentrada para perfusión 100 mg/mL es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes:
– Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%)
– Solución para inyección de Ringer lactato
– Solución para inyección de Dextrosa 50 mg/mL (5%)

Preparación y administración de LEOVAL solución concentrada para perfusión 100 mg/mL.

Dosis	**Volumen de retirada**	**Volumen de diluyente**	**Tiempo de perfusión**	**Frecuencia de administración**	**Dosis diaria total**
250 mg	2.5 mL (medio vial de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	500 mg/día
500 mg	5 mL (un vial de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	1.000 mg/día
1,000 mg	10 mL (2 viales de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	2.000 mg/día
1,500 mg	15 mL (3 viales de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	3.000 mg/día

Este medicamento es de un solo uso, por lo que la solución no utilizada debe desecharse.

El producto diluido se debe administrar inmediatamente. En caso contrario, almacenar a no más de 25° C durante máximo 24 horas.

Duración del tratamiento
No se tiene experiencia en la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo superior a 4 días.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón, a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humana y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembras preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos, cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.
Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención. Rara: coreoatetosis, discinesia, hipercinesia.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito. Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p.ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Suicidio:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.
Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: No hay datos suficientes sobre el uso de Levetiracetam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia: Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:
Datos de estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.
Como en adultos, en pacientes pediátricos no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.
Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular

renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Alcohol:
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Sobredosificación:

Síntomas:
Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación:
En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LEOVAL SOLUCION

Antiepiléptico



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LEVETIRACETAM solución oral 100 mg/mL, publicado por la AEMPS.

Descripcion:

LEOVAL Solución Oral contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:
Levetiracetam 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 300 mL

Propiedades Farmacológicas:

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus

análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida.

No hay evidencia relevante de variabilidad circadiana, de género o raza. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.
El pico de nivel plasmático (Cmax) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (Cmax) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.
Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).
El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada:
En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática:
En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica (4 a 12 años):
Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolecentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta la administración intravenosa puede realizarse en forma directa, sin titulación de dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

La solución oral puede ser diluida en un vaso de agua y puede ser administrada con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Posología
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años:
La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

- Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

- Monoterapia en niños de 4 a 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

- Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.
En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	**Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día**	**Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día**
15 kg° [1]†	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg° [1]†	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg° [2]†	500 mg dos veces al día	1.500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con LEOVAL solución oral 100 mg/ml.
(2) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

– Insuficiencia Renal
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en ml/ min (CLcr).

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{\text{[140-edad (años)] x peso (kg)}}{\text{72 x creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ (x 0.85 para mujeres)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m2)}} \text{ x 1,73}$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia**
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisiskg° [1]†	-	500 a 1.000 mg una vez al día° [2]†

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.
El CLcr en ml/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes y niños hasta los 4 años, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m2)} = \frac{\text{Altura (cm) x ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg**
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a0,20 ml/kg) dos veces al día

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)	Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día °¹†° ²†

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m2.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.
Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención. Rara: Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito. Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.
Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia: Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos
Estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LIFTER

Disfunción eréctil



Descripcion:

LIFTER contiene sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Sildenafil (Como citrato) 50 mg
Excipientes c.s.

Sildenafil (Como citrato) 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos 50 mg: Envases con 1, 5 y 10 comprimidos recubiertos
Comprimidos 100 mg: Envase con 5 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 que se usa clínicamente en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Posología y Administración:

Según prescripción médica.

La dosis usual es 1 comprimido de 50mg administrados 1 hora antes de la actividad sexual. En caso necesario se puede administrar 1 comprimido de 100mg 1 hora antes de la actividad sexual.

La frecuencia de dosis máxima recomendada es de 1 comprimido de 50 o 100mg al dia.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad a sildenafil. En pacientes que usan nitratos orgánicos en alguna de sus formas. En niños y adolescentes.

Reacciones Adversas:

Los efectos son generalmente transitorios y moderados y están relacionados a la dosis. Se han reportado dolor de cabeza, rubor, dispepsia, congestión nasal, infección del tracto urinario, visión anormal, diarrea, mareos y rash.

Precauciones y Advertencias:

El médico debe considerar el estado cardiovascular del paciente antes de proscribir LIFTER. Usar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene o en pacientes cuyas condiciones pueden predisponerlo a priaprismo. No está indicado para el uso en mujeres.

Interacciones:

No administrar en forma concomitante con Cimetidina, Eritromicina, Ketoconazol, Itraconazol

Sobredosificación:

En caso de sobredosificación se deben tomar las medidas generales de soporte. La diálisis renal, no acelera el clearance de Sildenafil.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 25 °C. Protegido de la luz y humedad.

LUDIUM 20 MG

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5



Bibliografia:

1.- Folleto profesional y paciente para Tadalafilo (CIALIS) publicado por la AEMPS, Julio 2015 en el link: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02237005/FT_02237005.pdf

Descripcion:

Ludium contiene Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 20 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

LUDIUM 20 mg: Envase con 1 y 4 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por Tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos:
Los estudios in vitro han mostrado que Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de Tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de Tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de LUDIUM es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, LUDIUM es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También Tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7 y PDE10.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmáx) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha

determinado la biodisponibilidad absoluta de Tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de Tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LUDIUM puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que Tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de Tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad: La farmacocinética de Tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de Tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a Tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a Tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de LUDIUM en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de Tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe LUDIUM en régimen de administración diaria, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes: La exposición a Tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de Tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente Tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

Indicaciones:

LUDIUM de 20 mg está indicado en:

- EL tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que LUDIUM sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual.

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Posología y Administración:

Posología en hombres adultos: En general, la dosis recomendada es de 10 mg (mitad del comprimido de 20 mg) tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que la dosis de 10 mg de LUDIUM no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

LUDIUM 10 mg y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hombres diabéticos: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica: No existe una recomendación de uso específica para LUDIUM en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:
LUDIUM está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que LUDIUM incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del LUDIUM y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, LUDIUM está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LUDIUM no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de LUDIUM está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

LUDIUM está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo LUDIUM, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando LUDIUM para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de LUDIUM. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con LUDIUM de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas:
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema[2]
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular[1] (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios[1], migraña[2], convulsiones[2], amnesia transitoria.
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defecto del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)[2], obstrucción vascular retiniana[2]
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfenos	Sordera súbita
Trastornos cardiacos[1]			
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]
Trastornos vasculares			
	Rubor	Hipotensión[3], hipertensión	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2], hiperhidrosis (sudoración)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico[1] , edema periférico, fatiga	Edema facial[2], Muerte cardiaca súbita [1], [2]

([1]) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
([2]) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
([3]) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales:
Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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.

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con LUDIUM considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad

sexual. LUDIUM tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LUDIUM es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular: Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LUDIUM, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de LUDIUM puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de LUDIUM y doxazosina.

Visión: Estudios de postmarketing han evidenciado con escasa incidencia casos de pérdida de la visión repentina, atribuido a la neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION), condición en que el flujo sanguíneo al nervio óptico es bloqueado. Hasta el momento, no es posible determinar si los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son la causa de la pérdida de la visión o si este problema se debe a factores predisponentes del paciente, como problemas ópticos de tipo anatómicos, edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperlipidemia o tabaquismo, o a una combinación de ambos.

Se debe advertir a aquellos pacientes que va han experimentado un episodio de NAION en un ojo que tienen riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de NAION. Además se debe instruir a los pacientes de solicitar atención médica inmediata si presentan una repentina pérdida de la visión en uno o en ambos ojos, debido a que puede ser un episodio de neuropatía óptica isquémica no arterítica y que puede ser permanente.

Disminución o pérdida súbita de audición: Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de LUDIUM. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar LUDIUM y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal y hepática: Debido al aumento en la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de LUDIUM en pacientes con insuficiencia renal grave

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de LUDIUM a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse LUDIUM, el médico o debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene: Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

LUDIUM se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4: Debe tenerse precaución cuando se prescriba LUDIUM a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a LUDIUM (AUC).

LUDIUM y otros tratamientos para la disfunción eréctil: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LUDIUM con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar LUDIUM en dichas combinaciones.

Lactosa: LUDIUM contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de LUDIUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LUDIUM, antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

El uso de LUDIUM® no está indicado en mujeres.

Embarazo: Los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LUDIUM durante el embarazo.

Lactancia: Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. LUDIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de LUDIUM como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de LUDIUM, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo:

Inhibidores del citocromo P450:
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para LUDIUM solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podría verse aumentadas.

Transportadores:
Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450:
Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de Tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de Tadalafilo.

Efectos de Tadalafilo sobre otros medicamentos:

Nitratos:
En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de LUDIUM® a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico. En aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de LUDIUM (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de LUDIUM. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio):
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.
En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de Tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de Tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat:
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa:
En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina):
En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica

en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina:
Se ha observado que Tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol:
La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de Tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de Tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol).

Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró Tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con Tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:
No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que LUDIUM® no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina):
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido acetilsalicílico:
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos:
No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Sobredosificación:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

LUDIUM 5 MG

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5



Bibliografia:

Ficha Técnica del producto Tadalafino (Acore) comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Septiembre 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84402/FT_84402.html

Descripcion:

Ludium contiene Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LUDIUM 5 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción:
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de estimulación sexual.
El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de cGMP en el cuerpo cavernoso, también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su vascularización. La relajación vascular que se produce, aumenta la perfusión sanguínea, el cual podría ser el mecanismo por el que se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden estar complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos:
Los estudios in vitro han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es

más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos.

La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad:
La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1 %).
Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Disfunción eréctil:
Se realizaron tres ensayos clínicos para tadalafilo a demanda en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a tadalafilo. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo tanto en la función eréctil como en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, como en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.
En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48 % en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.
Para la evaluación de la administración diaria de tadalafilo en dosis de 2,5, 5 y 10 mg, inicialmente se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderado, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con tadalafilo 2,5 mg, en comparación con un 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a tadalafilo 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68% en los pacientes tratados con tadalafilo en comparación con un 52 % en los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia benigna de próstata:
Tadalafilo fue estudiado en 4 ensayos de 12 semanas de duración que incluyeron más de 1500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejoría en puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg en los cuatro ensayos fue -4.8, -5.6, -6.1 y -6.3 comparado con -2.2, -3.6, -3.8 y -4.2 con placebo. La mejoría en la puntuación total en la escala internacional de síntomas prostáticos ocurrieron en un periodo de tiempo tan corto como 1 semana. En uno de los ensayos, que también incluyó tamsulosina 0.4 mg como un comparador activo, la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de

síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg, tamsulosina y placebo fueron -6.3, -5.7 y -4.2 respectivamente.
Uno de estos ensayos evaluó la mejoría en la disfunción eréctil y los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna en pacientes con ambas enfermedades. Las mejorías en el dominio función eréctil del índice internacional de función eréctil y en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos en este estudio fueron 6,5 y -6.1 con 5 mg de tadalafilo en comparación con 1.8 y -3.8 con placebo, respectivamente. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 71.9% con tadalafilo 5 mg comparado con el 48.3% con placebo.
La sostenibilidad del efecto fue evaluada en un estudio abierto de extensión de uno de los ensayos, el cual mostró que la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos observada a las 12 semanas se mantuvo hasta 1 año más con el tratamiento con tadalafilo 5 mg.

Población pediátrica:
Se ha realizado un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) en los que no se observó evidencia de eficacia. El estudio de tadalafilo de 3 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, se realizó en 331 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años con DMD que recibieron de forma simultánea tratamiento con corticosteroides. El estudio incluyó un período de 48 semanas doble ciego en el que los pacientes fueron asignados al azar a tadalafilo 0,3 mg/kg, tadalafilo 0,6 mg/kg, o placebo diario. Tadalafilo no demostró eficacia en el retraso de la disminución de la deambulación medida por la variable principal de distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M): el cambio medio por mínimos cuadrados (MC) para la DR6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo placebo, comparado con -64,7 m en el grupo de tadalafilo 0,3 mg/kg (p = 0,307) y -59,1 m en el grupo de tadalafilo 0,6 mg/kg (p = 0,538). Además, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los análisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmax) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.
Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LUDIUM puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.
En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad: La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada: Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg de tadalafilo. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C).
No se dispone de datos acerca de la administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe LUDIUM una vez al día, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes: La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.
No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.
No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 - 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.
Para que LUDIUM sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual.
Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.
El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Código ATC: G04BE08
Grupo terapéutico: Fármacos usados en disfunción eréctil

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos:
En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.
En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.
Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos:
La dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. La dosis recomendada para hombres adultos que estén siendo tratados tanto para la hiperplasia benigna de próstata como para la disfunción eréctil es también de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Aquellos pacientes que no puedan tolerar tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una alternativa terapéutica, ya que no se ha demostrado la eficacia de tadalafilo 2,5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo 2,5 ó 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata.

Hombres con insuficiencia hepática:
La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con LUDIUM a demanda es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de LUDIUM en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.
No se ha estudiado el régimen de administración diaria de LUDIUM para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica:
No existe una recomendación de uso específica para LUDIUM en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:
LUDIUM está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que Tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del Tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, LUDIUM está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LUDIUM no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de LUDIUM está contraindicado en:
- Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores.
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada.
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

LUDIUM está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo LUDIUM, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando LUDIUM para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de LUDIUM. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con LUDIUM de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas:
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema(²)	
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios1, migraña², convulsiones², amnesia transitoria.	
Trastornos oculares				
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defecto del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía	Coriorretinopatía serosa central

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
			óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)[2], obstrucción vascular retiniana[2]	
Trastornos del oído y del laberinto				
		Acúfenos	Sordera súbita	
Trastornos cardiacos[1]				
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]	
Trastornos vasculares				
	Rubor	Hipotensión[3], hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales				
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2], hiperhidrosis (sudoración)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades			
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
		Dolor torácico[1] , edema periférico, fatiga	Edema facial[2], Muerte cardiaca súbita [1],[2]	

([1]) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
([2]) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
([3]) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales: los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la

disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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.

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con LUDIUM:
Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata y determinar las potenciales causas subyacentes. Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares (ver sección Contraindicaciones). La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LUDIUM es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular:
Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LUDIUM, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores. En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta de administración diaria de tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva. En pacientes que están tomando alfa1 bloqueantes, la administración concomitante de LUDIUM puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión:
Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NAION en relación con la utilización de LUDIUM y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender tadalafilo. Respecto a NAION, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que, en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente (ver Contraindicaciones).

Disminución o pérdida súbita de audición:
Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de Tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar Tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal:
Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), la experiencia clínica limitada y la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:
Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria para el tratamiento bien de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene:
Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.
LUDIUM se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4:
Debe tenerse precaución cuando se prescriba Tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (AUC).

LUDIUM y otros tratamientos para la disfunción eréctil:
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LUDIUM con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar LUDIUM® en dichas combinaciones.

Lactosa
LUDIUM contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
La influencia de LUDIUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LUDIUM antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Embarazo: los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LUDIUM durante el embarazo.

Lactancia: los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. LUDIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de Tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de Tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450:
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para LUDIUM solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podría verse aumentada.

Transportadores:
Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450:
Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de Tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de Tadalafilo.

Efectos de Tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos:
En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de Tadalafilo a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico., en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafilo (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de Tadalafilo. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio):
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.
En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de Tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de Tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la

observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat:
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa:
En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina):
En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina:
Se ha observado que Tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol:
La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:
No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que LUDIUM no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina):
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido acetilsalicílico:
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos:
No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Sobredosificación:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

LUKANEX

Antiasmático



Descripcion:

LUKANEX contiene montelukast, un antagonista selectivo y competitivo de los receptores de cisteinil leucotrienos, capaz de inhibir los procesos inflamatorios implicados en el asma y la rinitis alérgica.

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Montelukast (como sal sódica):4 mg
Excipientes c.s.

Montelukast (como sal sódica):5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Montelukast:10 mg
Excipientes c.s.

Cada sachet contiene:
Montelukast:4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Lukanex 4 mg granulado: Envase con 40 sachets
Lukanex 4 mg comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos masticables
Lukanex 5 mg comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos masticables
Lukanex 10 mg comprimidos recubiertos: Envase con 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Montelukast es un antagonista selectivo y competitivo de los receptores de cisteinil leucotrienos, capaz de inhibir los procesos inflamatorios implicados en el asma y la rinitis alérgica.

Los cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y se liberan desde varias células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de cisteinil leucotrienos (CysLT) presentes en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células musculares lisas y los macrófagos de las vías respiratorias) y en células pro-inflamatorias (como eosinófilos y ciertas células mieloides).

Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y de la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los cisteinil leucotrienos incluyen aumento en la secreción de moco, aumento de la

permeabilidad vascular, edema de las vías aéreas, broncoespasmo y alteración de la actividad celular asociada a procesos inflamatorios. En la rinitis alérgica, los cisteinil leucotrienos son liberados desde la mucosa nasal después de la exposición al alergeno y se asocian con aumento de la resistencia de la vía aérea nasal y obstrucción nasal.

Debido al papel de los leucotrienos en la patogenia del asma, la modificación en la actividad de los leucotrienos tras la administración de montelukast reduce los síntomas en las vías respiratorias, disminuye el tono del músculo liso bronquial, y mejora el control del asma. En pacientes con asma, montelukast inhibe la bronco-constricción aguda o tardía inducida por la exposición a alérgenos, frío, aire seco y/o ejercicio.

MECANISMO DE ACCIÓN

Montelukast se une selectiva, competitiva y reversiblemente a los receptores de cisteinil leucotrienos (CysLT) tipo 1. Montelukast inhibe las acciones fisiológicas de la LTD4 en el receptor de CysLT tipo 1 sin ejercer ninguna actividad agonista.

Montelukast no muestra afinidad por los receptores prostanoides, colinérgicos, o -adrenérgicos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Montelukast es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 a 2,5 horas luego de la administración oral en ayunas de una dosis única de 5 mg (en adultos), o 4 mg (en niños de 2-5 años de edad). La biodisponibilidad oral del fármaco administrado en forma de comprimidos masticables de 5 mg en adultos es del 73% cuando se administra en ayunas y de un 63% cuando el fármaco se administra junto con las comidas.

El efecto de montelukast es evidente dentro de las primeras 4 horas después de la administración del fármaco y persiste durante 24 horas o más.

Distribución:
La distribución de montelukast en los tejidos y fluidos del cuerpo no ha sido totalmente caracterizada. El volumen de distribución es de 8-11 L. Montelukast se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas.

No se sabe si montelukast atraviesa la placenta en humanos; pero sí lo hace en ratas y conejos. Si bien no se sabe si montelukast se distribuye en la leche humana, el fármaco se distribuye en la leche de ratas.

Metabolismo:
Montelukast es ampliamente metabolizado por el CYP3A4 y el CYP2C9. Sobre la base de resultados in vitro, a dosis terapéuticas montelukast no inhibe CYP3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. In vitro montelukast ha demostrado ser un potente inhibidor del CYP2C8, sin embargo in vivo no existe evidencia que haya demostrado interacciones con otros fármacos debido a la inhibición del CYP2C8. Montelukast posee un tiempo de vida media de 2.7 a 5 horas.

Excreción:
Posee un clearance plasmático de 45 mL/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast, el 85% de la dosis se recupera en las heces dentro de los 5 días posteriores a la administración y sólo un 0,2% se recupera en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada muestran una disminución del metabolismo de montelukast, lo que implica incrementos del 41% en el promedio del área bajo la curva de montelukast; y un incremento en el tiempo de vida media a 7,4 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La farmacocinética de montelukast no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa o con hepatitis.

Insuficiencia renal: Dado que montelukast y sus metabolitos no se excretan por la orina, la farmacocinética de montelukast no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Género: La farmacocinética de montelukast es similar en ambos sexos.

Raza: Las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza no han sido estudiadas.

Adolescentes y pacientes pediátricos: Tras la administración de montelukast 10 mg a adolecentes mayores de 15 años, las concentraciones plasmáticas registradas de montelukast fueron similares a las descritas en pacientes adultos.

Tras la administración (comprimido masticable) de montelukast 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, y de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, se vio que el área bajo la curva y el tiempo de vida media fueron similares a los descritos en adultos tras la administración de un comprimido recubierto de 10 mg de montelukast.

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas fueron superiores a las observadas en adultos.

La exposición sistémica en niños de 12 a 23 meses de edad fue menos variable, pero siguió siendo superior a la observada en adultos. Sin embargo la seguridad y tolerabilidad de montelukast en una sola dosis diaria en niños de 6 a 23 meses es similar a la reportada en pacientes pediátricos mayores de dos años.

Indicaciones:

Montelukast está indicado en:
- Profilaxis y tratamiento crónico del asma en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 meses de edad.
- Prevención de la bronco-constricción inducida por ejercicio en pacientes adultos y adolecentes mayores de 15 años de edad
- Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en pacientes adultos y niños a partir de los 2 años de edad
- Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne en pacientes adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad:
Para el tratamiento del asma montelukast debe tomarse una vez al día, en la noche. La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg.

Para el tratamiento de la bronco-constricción inducida por el ejercicio en adultos y adolecentes mayores de 15 años de edad la dosis es de 10 mg de montelukast al menos 2 horas antes del ejercicio. No se debe tomar una nueva dosis dentro de las 24 horas siguientes a la administración. Los pacientes que ya están tomando montelukast para otra indicación (incluyendo asma) no deben tomar una dosis adicional para prevenir la bronco-constricción inducida por el ejercicio. Los pacientes deben tener disponible un ß-agonista de acción corta, en caso de crisis asmática.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, montelukast debe tomarse una vez al día. La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg.

Dosis pediátrica usual
Para el tratamiento del asma montelukast debe tomarse una vez al día en la noche. Las dosis recomendadas son:
Pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.
Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sachet de 4 mg.

Pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad: un sachet de 4 mg.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, montelukast debe tomarse una vez al día. La dosis recomendad es:
Pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.
Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sachet de 4 mg.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, la dosis recomendada es:
Pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.
Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sachet de 4 mg.
Pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad: un sachet de 4 mg.

Instrucciones para la administración del sachet
Montelukast puede administrarse directamente en la boca, disuelto en 1 cucharadita (5 ml) de fórmula para bebés, mezclado con la leche materna, o mezclado con una cucharada de alimentos blandos (puré de manzana, zanahoria, arroz)

Contraindicaciones:

Montelukast está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

No se ha observado evidencia de tumorogenicidad en los estudios de carcinogenicidad realizados durante 2 años en ratas Sprague-Dawley o durante 92 semanas en ratones con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día o 100 mg/kg/día, respectivamente. El área bajo la curva estimada en ratas con estas dosis fue de aproximadamente 120 y 75 veces el área bajo la curva registrada en adultos y niños, respectivamente, con la máxima dosis diaria oral recomendada. Mientras que el área bajo la curva estimada en ratones fue aproximadamente de 45 y 25 veces el área bajo la curva descrita en adultos y niños, respectivamente, a la dosis diaria oral máxima recomendada.

Montelukast demostró no tener actividad mutagénica o clastogénica a través de los siguientes ensayos in vitro de mutagénesis microbiana: ensayo de mutagénesis de células de mamífero V-79, ensayo de elución alcalina en hepatocitos de rata, ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, así como a través del ensayo in vivo de aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratón.

En los estudios de fertilidad en ratas hembras, montelukast produjo reducciones en los índices de fecundidad y fertilidad con dosis orales de 200 mg/kg (que equivale a aproximadamente 70 veces el área bajo la curva descrita en adultos con la dosis máxima diaria recomendada por vía oral). No se observaron efectos sobre la fertilidad femenina o la fecundidad a una dosis oral de 100 mg/kg (que equivale a aproximadamente 20 veces el área bajo la curva descrita en adultos con la dosis máxima diaria recomendada por vía oral). Montelukast no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas machos a dosis orales de hasta 800 mg/kg (que equivale a aproximadamente 160 veces el área bajo la curva descrita en adultos con la dosis máxima diaria recomendada por vía oral).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes son: infección del tracto respiratorio, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis y otitis.

En adultos y adolecentes mayores de 15 años de edad las reacciones adversas descritas son:
Generales: dolor abdominal, fatiga, fiebre.
Digestivos: dispepsia, dolor dental, gastroenteritis.
Psiquiátricos y del SNC: cefalea y mareos.
Respiratorios: tos, congestion nasal, infección del tracto respiratorio.
De la piel: prurito.

De laboratorio: Incremento de las ALT y AST, piuria.

En pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad las reacciones adversas descritas son faringitis, fiebre, sinusitis, cefalea, nauseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección viral, laringitis.

En pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad las reacciones adversas descritas son fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, faringitis, otitis, gripe, erupción cutánea, dolor de oído, gastroenteritis, dermatitis, conjuntivitis.

En pacientes pediátricos entre 6 y 23 meses de edad las reacciones adversas descritas son infección respiratoria, sibilancias, otitis media, faringitis, tonsilltis, tos, rinitis.

Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la comercialización de montelukast:
Trastornos sanguíneos y linfáticos: mayor tendencia a la hemorragia.
Sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, infiltración eosinofilica hepática.
Trastornos psiquiátricos: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, alteración del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (incluyendo el suicidio), tremor.
Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.
Trastornos cardíacos: palpitaciones.
Trastornos respiratorios: epistaxis.
Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos.
Trastornos hepatobiliares: hepatitis colestásica, lesión hepatocelular. La mayoría de estos eventos se produjeron en pacientes con factores de riesgo de enfermedad hepática (como administración concomitante con otros medicamentos), o pacientes con potencial desarrollo de enfermedad hepática.
Trastornos de la piel: angioedema, hematomas, eritema, prurito, urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.
Trastornos generales: edema. Los pacientes con asma en tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces puede presentar características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que suele tratarse con corticosteroides sistémicos. Estos efectos normalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los pacientes podrían presentar erupción cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía si se desarrolla eosinofilia.

Precauciones y Advertencias:

Montelukast no está indicado para el tratamiento del bronco-espasmo en los ataques agudos de asma, incluyendo los ataques asmáticos severos (estatus asmático). Se debe recomendar un tratamiento de emergencia apropiado a los pacientes asmáticos. El tratamiento con montelukast puede continuar durante las exacerbaciones agudas del asma. Los pacientes que sufren de exacerbaciones asmáticas después del ejercicio deben contar con un agonista beta de acción corta (inhalador) para poder tratar la exacerbación de los síntomas asmáticos. En el tratamiento del asma inducida por el ejercicio, montelukast no está indicado como monoterapia.

Durante el tratamiento con montelukast la dosis de corticosteroides puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, pero no deben ser sustituidos abruptamente, sean inhalados o administrados oralmente.

Los pacientes con sensibilidad a aspirina deben evitar consumir aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroidal mientras que este tomando montelukast. Aunque montelukast es eficaz mejorando la función pulmonar en pacientes asmáticos con sensibilidad a aspirina, no se ha demostrado que montelukast pueda evitar la bronco-constricción causada por aspirina y otros anti-inflamatorios no esteroidales, en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos tratados con montelukast. Informes post-comercialización de montelukast incluyen agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (incluyendo el suicidio), y tremor.

Se debe estar atento a los posibles eventos neuropsiquiátricos que puedan surgir. Los pacientes deben ser instruidos de notificar a sus médicos si experimentan cambios como los descritos anteriormente. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con montelukast si tales eventos ocurren.

Los pacientes con asma en tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofila sistémica, la que a veces puede presentarse con signos clínicos de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que suele tratarse con corticosteroides sistémicos. Estos efectos normalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales. Se debe estar alerta ante la posible aparición de eosinofilia. Los pacientes podrían presentar erupción cutánea vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatías. Una asociación causal entre montelukast y estas condiciones no se ha establecido.

Uso en pacientes geriátricos
No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes adultos. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y pacientes más jóvenes, aunque una mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores no puede ser descartada.

Uso pediátrico
Se ha demostrado la seguridad y eficacia de montelukast en:
- Pacientes pediátricos con asma entre los 12 meses y los 14 años de edad.
- Pacientes pediátricos con rinitis alérgica estacional entre los 2 y 14 años de edad
- Pacientes pediátricos con rinitis alérgica perenne entre los 6 meses y los 14 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de montelukast en:
- Pacientes pediátricos con asma, menores de 12 meses
- Pacientes con rinitis alérgica perenne, menores a 6 meses de edad
- Pacientes pediátricos menores a los 15 años de edad con bronco-constricción inducida por ejercicio.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Debido a la falta de información montelukast puede utilizarse en mujeres embarazadas sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

En raras ocasiones, defectos congénitos en las extremidades se han reportado en informes post-comercialización; sin embargo, la relación de causalidad entre estos defectos y la administración de montelukast no se ha establecido.

Lactancia: No se han realizado estudios con montelukast en madres que amamantan. Montelukast se excreta en la leche materna de ratas. Se recomienda precaución si montelukast se usa en mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

Fenobarbital
Fenobarbital es un potente inductor del sistema citocromo P450. Cuando se administra concomitantemente con montelukast, el área bajo la curva (AUC) de montelukast disminuye aproximadamente en un 40%. Sin embargo, no se requiere ajuste en la dosis de montelukast

Prednisona
En los estudios farmacocinéticos, la administración de prednisona con montelukast hasta en dosis de 100 mg/día no se produjeron interacciones medicamentosas, sin embargo existe un reporte post comercialización de edema periférico tras el uso concomitante de prednisona y montelukast en un paciente de 23 años de edad con antecedentes de asma y alergias. Cuando prednisona fue retirado del régimen terapéutico, el edema se corrigió.

Repaglinida

Repaglinida se metaboliza por los sistemas enzimáticos CYP2C8 y CYP3A4. La administración conjunta con montelukast, un inhibidor de la CYP2C8, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de repaglinida. Se recomienda administrar con precaución.

Rifampicina
Rifampicina es un potente inductor del sistema citocromo P450. Aunque no se han realizado estudios con rifampicina y montelukast, se recomienda monitorización de la eficacia clínica de montelukast, cuando estos medicamentos deban ser co-administrados.

Sobredosificación:

En los casos de sobredosis reportados durante la experiencia post-comercialización la sintomatología fue consistente con el perfil de seguridad de montelukast e incluyó dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotriz.

Tratamiento general de la sobredosis:
No hay información específica sobre el tratamiento de una sobredosis de montelukast. Es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar la fracción de fármaco no absorbido del tracto gastrointestinal, monitorización clínica y tratamiento de apoyo, si es necesario. No se sabe si montelukast se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C.

MENTANIA

Vasodilatador / Activante cerebral



Descripcion:

MENTANIA contiene Panax Gingseng y Ginkgo Biloba, un vasodilatador y estimulante cerebral.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene:

Extracto seco estandarizado de hojas de *Ginkgo biloba* L. (Equivalente a 14,4 mg de glucósidos flavónicos)	60 mg
Extracto seco estandarizado de raíz de *Panax ginseng* C.A. Meyer (Equivalente a 4 mg de ginsenósidos totales)	100 mg

Presentaciones:

Estuche con 30 cápsulas blandas

Propiedades Farmacológicas:

Mentania corresponde a la mezcla de los productos naturales: *Ginkgo biloba* y *Panax ginseng*.

Ginkgo biloba es una sustancia natural que contiene terpenos, proantocianidinos, heterósidos y flavonoides.

Panax gingeng es una hierba de origen china que contiene ginsenósidos. Varios de los componentes de la *Ginkgo biloba* presentan una biodisponibilidad de 72% a 100% y una vida media de 3,2 a 7 horas después de una administración oral.

Ginseng contribuye a adaptar el organismo ante una situación de estrés, ayuda a aumentar la reacción antifatiga del organismo. Estos dos componentes contribuyen a mejorar la irrigación sanguínea por medio de aumentar la dilatación de las arterias, capilares y venas contribuyendo de esta manera a un mejor flujo sanguíneo y mayor transporte de oxígeno. También se postula que combaten la actividad de los radicales libres impidiendo la oxidación.

Indicaciones:

Tratamiento de la insuficiencia cerebral vascular y alguna de sus manifestaciones como déficit cognitivo, cambios de carácter y otros.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oral
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis Usual: Se recomienda una cápsula con el desayuno y almuerzo durante cuatro semanas, por lo menos. Las cápsulas se deben tragar completas con un poco de líquido sin masticar.

Contraindicaciones:

Mentania no debe ser usado en pacientes con historia de hipersensibilidad a algunos de sus principios activos y/o excipientes.
Este medicamento no se debe administrar durante el embarazo y la lactancia,
No administrar a niños menores de 12 años
No administrar a pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes

Reacciones Adversas:

Muy ocasionalmente se han presentado ciertas reacciones inespecíficas leves como dolor de cabeza, mareos, náuseas, palpitaciones, reacciones alérgicas, vértigo, hipotensión, sangramiento de la conjuntiva.

Con una frecuencia no definida se han presentado los siguientes eventos adversos: molestias gastrointestinales, diarrea, edema, euforia, nerviosismo, insomnio, mania, hipertensión, hipoglicemia, opresión en el pecho. Trastornos de la coagulación, constipación, disminución del apetito, síndrome de Stevens-Johnson

Precauciones y Advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe descartarse que los síntomas patológicos existentes no sean producidos por una enfermedad que requiere un tratamiento más específico.
- Si las pérdidas de memoria, los déficit de concentración o el dolor de cabeza permanecen durante más de 2 meses, a pesar de haber utilizado este medicamento conforme a lo prescrito, se debe considerar la existencia de alguna condición o enfermedad que requiera otro tratamiento.
- Este producto no es un antihipertensivo, por lo que no debe reemplazar o evitar los medicamentos específicos para el tratamiento de la hipertensión arterial.
- Se debe tener precaución en presencia de inestabilidad emocional del tipo depresivo y frente a ataques de vértigo y zumbido de oídos frecuentes. También en caso de hipoacusia aguda o pérdida auditiva.
- El extracto de *Ginkgo biloba* produce vasodilatación, por lo que puede existir riesgo de hemorragias, algunas de las cuales pueden comprometer la vida.
- Se ha reportado que la administración de *Panax ginseng* provoca leves descensos de la glicemia, por lo que se deberá advertir a los pacientes diabéticos.
- Dados los efectos estimulantes de *Panax ginseng* se deberá tener precaución en pacientes con hipertensión.
- Este producto contiene tartrazina, precaución en pacientes alérgicos a este colorante.

Embarazo y Lactancia:

Ginkgo biloba:
Embarazo: Categoría C
Lactancia: No se recomienda durante la lactancia.

Panax ginseng:
Embarazo: No hay disponible evidencia científica para el uso seguro de Panax ginseng durante el embarazo.
Lactancia: No hay disponible evidencia científica para el uso seguro de Panax ginseng durante la lactancia.

Interacciones:

La ingesta de *Ginkgo biloba* asociada a ácido acetilsalicilico, puede provocar una agregación plaquetaria anormal.

Se han informado interacciones de *ginseng* con fenelzina (I.M.A.O)

Aunque no hay reportes, existe el riesgo de que *ginseng* potencie los efectos de otros estimulantes como café, guaraná, drogas antipsicóticas u hormonas

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

MICTIUM

Agonista beta 3 adrenérgico



Bibliografia:

1.Ficha Técnica producto Mirabegrón 50 mg comprimidos de liberación prolongada, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: Abril 2024

Descripcion:

-

Composición:

Mictium Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 50 mg
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Mirabegrón 50 mg
Excipientes: Macrogoles de alto peso molecular, celulosa microcristalina PH-101, hipromelosa 2208, hiprolosa, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Drogas para la incontinencia y frecuencia urinaria, código ATC: G04BD12

Mecanismo de acción
Mirabegrón es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Mirabegrón inducía relajación del músculo liso de la vejiga en tejido aislado de rata y humano, aumentaba las concentraciones del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) en tejido de vejiga de rata y mostraba un efecto relajante de la vejiga en modelos funcionales de vejiga de rata. Mirabegrón aumentaba el volumen medio miccional y disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual en modelos de hiperactividad de la vejiga en ratas. En un modelo en monos, mirabegrón mostró una disminución de la frecuencia de vaciado. Estos resultados indican que mirabegrón potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.

Durante la fase de llenado de orina, cuando ésta se acumula en la vejiga, predomina la estimulación de la función simpática. Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma. Durante la fase de vaciado de la orina, la vejiga está predominantemente bajo el control del sistema nervioso parasimpático. La acetilcolina, liberada a partir de terminaciones nerviosas pélvicas, estimula a los

receptores colinérgicos M2 y M3, induciendo la contracción de la vejiga. La activación de la vía M2 también inhibe el aumento de AMPc inducido por el receptor beta 3 adrenérgico. Por tanto, la estimulación del receptor beta 3 adrenérigico no debería interferir con el proceso de vaciado. Esto se confirmó en ratas con obstrucción parcial de la uretra, en las que mirabegrón disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales sin que afectara al volumen miccional, a la presión de vaciado o al volumen de orina residual.

Efectos farmacodinámicos

Urodinámica:
Mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida vesical (BOO) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegrón sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluaron en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y BOO. La administración de mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/BOO, la media ajustada (SE) en el volumen residual postmiccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegrón 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT:
Mirabegrón a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido individualmente en función de la frecuencia cardiaca (intervalo QTcI) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

En un estudio completo QT (TQT) (n=164 varones sanos y n=153 mujeres sanas con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de mirabegrón por vía oral a la dosis indicada (50 mg una vez al día) y a dos dosis supraterapéuticas (100 y 200 mg una vez al día) sobre el intervalo QTcI. Las dosis supraterapéuticas representan aproximadamente 2,6 y 6,5 veces la exposición de la dosis terapéutica, respectivamente. Se usó como control positivo una dosis única de 400 mg de moxifloxacino. Cada nivel de dosis de mirabegrón y moxifloxacino se evaluó en grupos de tratamiento independientes incluido el control placebo (diseño cruzado paralelo). Tanto en los varones como en las mujeres que recibieron 50 mg y 100 mg de mirabegrón, el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral no excedía de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo en el intervalo QTcI. En mujeres a las que se administró mirabegrón a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 3,67 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 5,72 ms). En los varones, la diferencia fue de 2,89 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 4,90 ms). A una dosis de mirabegrón de 200 mg, el intervalo QTcI no excedía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 0,5 y las 6 horas, con una diferencia máxima con respecto al placebo a las 5 horas donde el efecto medio fue de 10,42 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 13,44 ms). Los resultados de QTcF y QTcIf coincidían con los de QTcI.

En este estudio TQT, mirabegrón aumentaba la frecuencia cardiaca en el ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca oscilaba de 6,7 lpm con 50 mg de mirabegrón hasta 17,3 lpm con 200 mg de mirabegrón en sujetos sanos.

Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con VH:
En los pacientes con VH (media de edad de 59 años) pertenecientes a tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron mirabegrón 50 mg una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la frecuencia del pulso y de aproximadamente 1 mm Hg o menos en la presión arterial sistólica/presión arterial diastólica (PAS/PAD). Los cambios en la frecuencia del pulso y en la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Efecto sobre la presión intraocular (PIO):
Dosis de 100 mg de mirabegrón una vez al día no aumentaban la PIO en sujetos sanos tras 56 días de tratamiento. En un estudio en fase 1 en el que se evaluó el efecto de mirabegrón sobre la PIO usando la tonometría de aplanación de Goldmann en 310 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegrón no era inferior al placebo para la variable principal de la diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el inicio del estudio al día 56 en la PIO media por sujeto; el límite superior del IC del 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegrón y placebo era de 0,3 mm Hg.

Mayores antecedentes sobre eficacia clínica y seguridad, **ver documento PDF** adjunto.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Tras la administración oral de mirabegrón en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) entre las 3 y las 4 horas. La biodisponibilidad absoluta aumentaba al 35% a dosis de 50 mg. La Cmáx media y el AUC media aumentaban proporcionalmente más que la dosis en todo el intervalo de dosis. En la población general de varones y mujeres un aumento de 2 veces en la dosis, de 50 mg a 100 mg de mirabegrón, aumentaba la Cmáx y el AUCtau aproximadamente 2,9 y 2,6 veces, respectivamente, mientras que un aumento de 4 veces en la dosis, de 50 mg a 200 mg de mirabegrón, aumentaba la Cmáx y el AUCtau aproximadamente 8,4 y 6,5 veces. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegrón una vez al día. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegrón en estado estacionario es aproximadamente el doble que la observada tras una dosis única.

Efecto de los alimentos sobre la absorción
La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasa reducía la Cmáx y el AUC de mirabegrón el 45% y el 17%, respectivamente. Una comida con bajo contenido en grasas disminuía la Cmáx y el AUC de mirabegrón el 75% y el 51%, respectivamente. En los estudios en fase 3 se administró mirabegrón con o sin alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Por tanto, mirabegrón puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada.

Distribución:
Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (Vdss) es aproximadamente de 1.670 l. Mirabegrón se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa 1glicoproteína ácida. Mirabegrón se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos in vitro de 14C-mirabegrón era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

Biotransformación:
Mirabegrón se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegrón es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de 14C-mirabegrón. Se observaron dos metabolitos principales en el plasma humano; ambos son glucurónidos en fase 2 que representan el 16% y el 11% de la exposición total. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos.
En base a los estudios in vitro, mirabegrón es poco probable que inhiba el metabolismo de los medicamentos administrados de manera conjunta que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, porque mirabegrón no inhibía la actividad de estas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegrón no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A.

Se prevé que mirabegrón no provoque una inhibición clínicamente relevante del transporte mediado por el OCT. Aunque los estudios in vitro sugieren la participación de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo oxidativo de mirabegrón, los resultados in vivo indican que estas isoenzimas tienen una función limitada en la eliminación total. Los estudios in vitro y ex vivo han mostrado la implicación de la butirilcolinesterasa, la UGT y, posiblemente, la alcohol deshidrogenasa (ADH) en el metabolismo de mirabegrón, además de CYP3A4 y CYP2D6.

Polimorfismo del CYP2D6:
En sujetos sanos que genotípicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la Cmáx y del AUCinf de una única dosis de 160 mg de una formulación IR de mirabegrón eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos que metabolizan el fármaco rápidamente, lo que indica que el polimorfismo genético de CYP2D6 tiene un impacto mínimo sobre la media de la exposición en plasma a mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con inhibidores conocidos de CYP2D6, por lo que no se ha estudiado esta posibilidad. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

Eliminación:
El aclaramiento corporal total (CLtot) del plasma es aproximadamente de 57 l/h. La semivida de eliminación terminal (t1/2) es aproximadamente de 50 horas. El aclaramiento renal (CLR) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con prácticamente el 25% del CLtot. La eliminación renal de mirabegrón se produce

principalmente a través de la secreción tubular activa junto con la filtración glomerular. La excreción en orina de mirabegrón inalterado es dosis-dependiente y oscila desde aproximadamente al 12,2% si la dosis diaria es de 100 mg. Tras la administración de 160 mg de 14C-mirabegrón a voluntarios sanos, aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegrón inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegrón inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.

Edad:
La Cmáx y el AUC de mirabegrón y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos (≥ 65 años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

Sexo:
La Cmáx y el AUC son aproximadamente del 40% al 50% más altos en mujeres que en varones. Las diferencias entre sexos en la Cmáx y el AUC se atribuyen a diferencias en el peso corporal y en la biodisponibilidad.

Raza:
La farmacocinética de mirabegrón no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal:
Tras la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegrón a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFGe- MDRD de 60 a 89 mL/min/1,73 m2), la media de la Cmáx y del AUC de mirabegrón aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 mL/min/1,73 m2), la Cmáx y el AUC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente. En voluntarios con insuficiencia renal grave (TFGe- MDRD de 15 a 29 mL/min/1,73 m2), los valores medios de la Cmáx y del AUC eran el 92% y el 118% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m2 o pacientes que requieren hemodiálisis).

Insuficiencia hepática:
Tras la administración de una única dosis de 100 mg de mirabegrón en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la Cmáx y el AUC de mirabegrón habían aumentado el 9% y el 19% con respecto a voluntarios con una función hepática normal. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), los valores medios de Cmáx y AUC eran el 175% y el 65% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios preclínicos se han identificado órganos diana de toxicidad que coinciden con las observaciones clínicas. Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los hepatocitos (necrosis y disminución en las partículas de glucógeno). También se observó un aumento de la frecuencia cardiaca en ratas, conejos, perros y monos. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad no han mostrado potencial genotóxico o carcinogénico in vivo.

No se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (dosis equivalente en humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Las principales conclusiones de los estudios de desarrollo embriofetal en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implementación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esternebras osificadas, metacarpos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH.

La toxicidad embriofetal observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad maternal. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.
Los estudios farmacocinéticos realizados con mirabegrón marcado con radioactividad han mostrado que el compuesto original y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas a niveles que son aproximadamente 1,7 veces superior a los niveles plasmáticos 4 horas después de la administración.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

Posología y Administración:

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)
La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática
Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG< 15 mL/min/1,73 m2 o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.
En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A.

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A

		Inhibidores potentes del CYP3A (3)	
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal (1)	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Grave	25 mg	No recomendado
Insuficiencia hepática (2)	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado

1. Leve: TFG de 60 a 89 mL/min/1,73 m2; moderada: TFG de 30 a 59 mL/min/1,73 m2; grave: TFG de 15 a 29 mL/min/1,73 m2.
2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.
3. Inhibidores potentes del CYP3A ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sexo:
No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración:
El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. Puede tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de mirabegrón se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegrón al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con este medicamento, y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

Tabla de reacciones adversas:
En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegrón en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Infección vaginal Cistitis			
Trastornos psiquiátricos					Insomnio* Estado confusional*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareo*				
Trastornos oculares			Edema de párpados		
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Palpitación Fibrilación auricular			
Trastornos vasculares				Crisis hipertensiva*	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas* Estreñimiento* Diarrea*	Dispepsia Gastritis		Edema labial	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción Erupción	Vasculitis leucocitoclástica Púrpura		

	macular Erupción papular Prurito	Angioedema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón de las articulaciones	
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Prurito vulvovaginal	
Exploraciones complementarias	Aumento de la presión arterial Aumento niveles de GGT Aumento niveles de AST Aumento niveles de ALT	

*Observadas durante experiencia postcomercialización

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:
No se ha estudiado Mirabegrón en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m2 o pacientes que requieren hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 mL/min/1,73 m2) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática:
No se ha estudiado Mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión:
Mirabegrón puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón, especialmente en pacientes con hipertensión.
Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadío 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT:
Mirabegrón, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos del producto innovador. Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegrón en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes.

Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH:
Se ha notificado retención urinaria en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (BOO por sus siglas en

inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH en la experiencia post-comercialización en pacientes que toman mirabegrón. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Mirabegrón; sin embargo, Mirabegrón se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Mirabegrón además se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la VH.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de mirabegrón sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil:
No se recomienda utilizar mirabegrón en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo:
Hay datos limitados relativos al uso de mirabegrón en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia:
Mirabegrón se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante.
Mirabegrón no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad:
No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegrón sobre la fertilidad en animales. No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana.

Interacciones:

Datos in vitro
Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegrón es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltranferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de mirabegrón en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegrón es un inhibidor moderado y tiempo-dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegrón inhibía el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

Datos in vivo
Interacciones farmacológicas
El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de mirabegrón y el efecto de mirabegrón sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegrón administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegrón con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegrón de liberación inmediata (IR).
No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

Efecto de los inhibidores enzimáticos:
En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando mirabegrón se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

(TFG de 30 a 89 mL/min/1,73 m2) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, no se recomienda usar mirabegrón. No se recomienda mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 mL/min/1,73 m2) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Efectos de los inductores enzimáticos:
Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis para mirabegrón cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

Efecto del polimorfismo de CYP2D6:
El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene un mínimo impacto sobre la exposición plasmática media a mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6:
En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegrón. La administración de dosis múltiples de mirabegrón IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la Cmáx y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la Cmáx y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.
Se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

Efecto de mirabegrón en los transportadores:
Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la Cmáx y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de mirabegrón y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina mirabegrón con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran.

Otras interacciones:
No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegrón de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis.
El aumento de la exposición a mirabegrón debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

Sobredosificación:

Mirabegrón se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegrón de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos.
El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No dejar al alcance de los niños
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

MIGRAX

Antijaquecoso



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814

2. Drugdex Evaluations, Micromedex Dihidroergotamina. Febrero 27, 2012.

3. Drugdex Evaluations, Micromedex Paracetamol. Febrero 13, 2012.

4. Drugdex Evaluations, Micromedex Cafeína. Enero 11, 2012

5. Mantindale. The Complete Drug Reference. 36a Edición. 2009; 618-1119

Descripcion:

MIGRAX es la asociación de tres principios activos: paracetamol, cafeína y dihidroergotamina destinados en conjunto a tratar el síndrome jaquecoso agudo.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Paracetamol 450 mg.
Cafeína 40 mg.
Dihidroergotamina mesilato 1 mg.
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Estuche con 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Asociación de tres principios activos: Paracetamol, Cafeína y Dihidroergotamina Mesilato, destinados en conjunto a tratar el síndrome jaquecoso agudo.

La dihidroergotamina es un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno (producto de un hongo que crece en el centeno y otros granos) que tiene efectos más débiles oxitócicos y vasoconstrictores que la ergotamina.

La dihidroergotamina es un agente alfa-bloqueante adrenérgico que ejerce un efecto estimulante directo sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos periféricos y craneales.

Paracetamol o Acetaminofeno es un derivado para-aminofenol que posee propiedades analgésicas y antipiréticas y una débil actividad antiinflamatoria.

El paracetamol es un analgésico de acción central y antipirética con mínimas propiedades anti-inflamatorias. El mecanismo de acción de acetaminofeno en la reducción del dolor es desconocido, pero puede ser debido a una inhibición de la síntesis central de prostaglandinas y una elevación del umbral del dolor.

La cafeína es una metilxantina que al igual que la teofilina, inhibe la enzima fosfodiesterasa y tiene un efecto antagonista en los receptores de adenosina centrales. Es un estimulante del sistema nervioso central, en particular de los centros superiores, y puede producir un estado de vigilia y un aumento de la actividad mental.

MECANISMO DE ACCIÓN
La dihidroergotamina se ha usado principalmente en la migraña, produciendo efectos beneficiosos a través de la vasoconstricción de la arteria carótida externa dilatada, con una disminución concomitante en la amplitud de las pulsaciones. Dihidroergotamina también afecta a las neuronas serotoninérgicas centrales que pueden jugar un papel en sus efectos beneficiosos en la migraña.

Dihidroergotamina ejerce un efecto selectivo vasoconstrictor sobre los vasos sanguíneos (venas y vénulas), con menos efecto sobre los vasos de resistencia (arterias y arteriolas). Estos efectos contrarrestan la estasis venosa y aceleran el retorno venoso desde las extremidades inferiores, por lo general sin alteraciones en la resistencia periférica

El acetaminofeno puede inducir analgesia por inhibición de la isoenzima (COX) ciclooxigenasa, particularmente la isoforma COX-2, actuando como un co-sustrato en el sitio para la reducción de peroxidasa.

Otros mecanismos propuestos para la analgesia incluyen la activación indirecta de los receptores cannabinoides (CB1), la modulación de las vías serotoninérgicas y opiáceas, la inhibición de la producción de óxido nítrico, y la hiperalgesia inducida por la sustancia P.
El acetaminofeno reduce la fiebre mediante la inhibición de la formulación y liberación de prostaglandinas en el SNC y por la inhibición de pirógenos endógenos en el centro termorregulador hipotalámico.

La cafeína es un potente inhibidor competitivo de la enzima fosfodiesterasa, la enzima responsable para la inactivación del 3', 5'-adenosin monofosfato cíclico (cAMP). Se han demostrado in vitro, aumentos de los niveles de AMPc intracelular para funcionar como un mediador de las actividades celulares, tales como la relajación del músculo liso y la inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos. Cafeína también aumenta la permeabilidad del calcio en el retículo sarcoplasmatico y bloquea competitivamente los receptores de adenosina.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
La biodisponibilidad de dihidroergotamina después de una dosis oral es muy baja, menos del 1% (rangos de 0,17% a 0,94%). La absorción desde el tracto gastrointestinal es pobre y errática. La baja biodisponibilidad se determina por un extenso metabolismo hepático de primer paso.

Paracetamol tiene una biodisponibilidad oral del 85% a 98%. Es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal con un peak de concentración plasmática que ocurre alrededor de 10 a 60 minutos después de una dosis oral. Paracetamol puede ser tomado con o sin alimentos. Cuando es administrado con alimentos, la Cmáx se retrasa, pero el grado de absorción no se ve afectado.

Cafeína es bien y rápidamente absorbida después de una dosis oral y es extensamente distribuida en todo el organismo. Cafeína pasa rápidamente al SNC y saliva; bajas concentraciones también están presentes en la leche humana. Cafeína cruza la placenta.

Distribución
Dihidroergotamina presenta una unión a proteínas plasmáticas del 90% a 95 % y presenta un volumen de distribución de 14,5 L/Kg.
La unión de paracetamol a proteínas es baja, solo un 10 a 25% se une a las proteínas plasmáticas.
Cafeína es extensamente distribuida en todo el organismo. En adultos, presenta in vitro aproximadamente un 36% de unión a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 35 a 40 litros. En pacientes con cirrosis compensada el volumen de distribución se ve reducido.

Metabolismo
Dihidroergotamina se somete a un extenso metabolismo en el hígado. Su principal metabolito es 8-hidroxi-dihidroergotamina y es farmacológicamente activo.

Paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado por conjugación con glucurónidos y sulfatos, y por oxidación vía isoenzimas CYP, principalmente por la CYP2E1.

En adultos, Cafeína es metabolizada casi completamente en el hígado vía oxidación, demetilación y acetilación. Los principales metabolitos activos son Paraxantina, Teobromina y Teofilina.

Excreción
La dihidroergotamina es excretada como metabolitos, principalmente en la bilis. 5 a 10% es excretada en la orina, de lo cual solo trazas corresponden a la droga inalterada.

Cafeína y su metabolito Teofilina son excretadas en la orina. En adultos, aproximadamente el 1% de la dosis de cafeína es excretada inalterada en la orina. En adultos sanos, la vida media de eliminación de la cafeína es de 4 a 5 horas

Más del 90% de la dosis de paracetamol se excreta en 24 horas. Los metabolitos de paracetamol se excretan en la orina y menos del 5% de la dosis de paracetamol se excreta como fármaco sin cambios en la orina.

Deterioro de la función hepática y renal
En pacientes con enfermedad hepática o renal severa, la dosis debe ser reducida.

Indicaciones:

Migrax está indicado en el tratamiento sintomático de las cefaleas vasculares.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos: Comenzar con 1 ó 2 comprimidos en el momento de la aparición de los primeros síntomas de la crisis, si ésta no cediera luego de 20 a 30 minutos, puede administrarse 1 comprimido adicional.

Dosis Máxima Diaria: No sobrepasar los 6 comprimidos de Migrax® en un día.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes del producto.
Embarazo y Lactancia
Insuficiencia hepática
Daño hepático severo
Enfermedad vascular periférica
Hipotensión
Hipertensión
Sepsis
Insuficiencia renal
Angina
Infarto al miocardio
Enfermedad coronaria isquémica

Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol. Es menos probable que el uso de paracetamol cause más complicaciones gastrointestinales que el ácido acetilsalicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

También han sido reportadas reacciones hematológicas que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Rash cutáneo y otras reacciones de hipersensibilidad han ocurrido ocasionalmente.

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada, aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Pueden ocurrir a altas dosis de dihidroergotamina (o su uso prolongado), síntomas de ergotismo que incluyen trastornos circulatorios manifestados por frialdad de la piel, dolores musculares severos, y estasis vascular que puede causar gangrena periférica seca, estos síntomas están relacionados con vasoconstricción intensa y formación de trombos; Puede ocurrir dolor precordial similar a la angina, taquicardia sinusal transitoria, y bradicardia, junto con hipotensión o hipertensión. La incidencia de la vasoconstricción y la gangrena parece ser menos con dihidroergotamina que con ergotamina.

Dihidroergotamina mesilato: Reacciones de vasoconstricción, náuseas y vómitos han sido reportadas. Dihidroergotamina no parece producir reacciones de dependencia física.

En altas dosis (más de 250 mg/día) cafeína puede producir efectos adversos cardiovasculares, los cuales incluyen arritmias, sofocos, palpitaciones, taquicardia, prolongación del intervalo QRS, infarto de miocardio y esplácnico menor. También pueden ocurrir reacciones adversas del SNC tales como inquietud, excitación, insomnio, confusión, agitación psicomotriz, nerviosismo, irritabilidad, temblores y contracciones musculares.

Se ha reportado hipoglicemia e hiperglucemia con el uso de cafeína.

Se han reportado con el uso de cafeína trastornos gastrointestinales, incluyendo intolerancia a la alimentación, enterocolitis necrotizante, gastritis y hemorragia gastrointestinal.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

Precaución en pacientes con riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares.

Precaución en pacientes con daño o enfermedad hepática. Un ajuste de dosis puede ser requerido.

Pacientes con insuficiencia renal, severa (clearance de creatinina de 30 mL/min o menos), incrementa el riesgo de daño hepático, una disminución de la dosis puede ser necesario.

El tratamiento de migrañas con derivados del ergot puede producir cefaleas "de rebote", lo que induce al paciente a utilizar el medicamento en forma continua. Debe advertirse al paciente en este sentido para evitar su uso prolongado.

En cefaleas tensionales o leves se debe usar analgésicos tales como el paracetamol o la aspirina como terapia de primera línea.

Precaución en pacientes que usan simultáneamente más de un producto que contenga Paracetamol.

El Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Debido a que la nicotina es un vasoconstrictor, por lo tanto se debe evitar fumar y/o usar productos que contengan nicotina mientras toma este medicamento, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios graves, como problemas cardíacos (como dolor en el pecho, ritmo cardíaco acelerado / lento / irregular) y la disminución del suministro de sangre al cerebro, manos o pies.
Se debe evitar la exposición al frío excesivo porque puede agravar la vasoconstricción periférica.

Ciertos alimentos o bebidas o aditivos de los alimentos (como el vino tinto, queso, chocolate, glutamato monosódico, alcohol), así como algunos patrones de estilo de vida (comer/hábitos de sueño irregulares, estrés) puede provocar una migraña. Evitar estos "activadores" puede ayudar a disminuir la frecuencia de las migrañas.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:
Los pacientes de edad avanzada son más propensos a desarrollar enfermedad vascular periférica oclusiva. El riesgo de hipotermia en esta población es mayor.

Uso pediátrico:
No ha sido establecida la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda este producto en el embarazo, debido a que la dihidroergotamina tiene propiedades oxitócicas.
Los alcaloides del cornezuelo de centeno se excretan en la leche materna, inhiben la lactancia y pueden producir ergotismo (vómitos, diarrea, pulso débil, presión arterial inestable, crisis convulsivas) en el lactante.

No usar en embarazo ni en lactancia.

Interacciones:

Jugo de Pomelo: La administración concomitante de jugo de pomelo con los derivados del cornezuelo produce un aumento de las concentraciones plasmáticas y un mayor riesgo de ergotismo (náuseas, vómitos, isquemia vasoespástica).

Los vasoconstrictores sistémicos y otros alcaloides del cornezuelo, administrados concomitantemente con derivados de la ergotamina producen isquemia vascular periférica y gangrena, por lo que no se recomienda su administración.

El riesgo de toxicidad por paracetamol puede ser aumentado en pacientes que reciben otras drogas potencialmente hepatotóxicas o drogas que inducen las enzimas microsomales hepáticas. La absorción de paracetamol puede ser acelerada por drogas tales como metoclopramida. Cuando se administra concomitantemente paracetamol y Probenecid, la excreción puede ser afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas. Colestiramina reduce la absorción de paracetamol si se administra dentro de 1 hora luego de la administración de paracetamol.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

Paracetamol puede aumentar la toxicidad del cloranfenicol (vómitos, hipotensión, hipotermia)

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, se puede producir mareos, náuseas, vómitos y dolor abdominal, isquemia periférica, frialdad de manos y pies, taquicardia, cianosis, daño hepático con o sin insuficiencia renal, coma.

Tratamiento general de la sobredosis
Lavado gástrico, administración oral de carbón activado, hemodiálisis y acetilcisteína en dosis adecuadas. Además, vasodilatadores y aspirina.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

MOXAVAL

Antibiótico



Bibliografia:

Folleto producto Moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión Abril 2023.

Descripcion:

MOXAVAL contiene moxifloxacino, un antibacteriano fluoroquinolónico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 400 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envases con 7 y 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA14

Mecanismo de acción:
Moxifloxacino posee actividad in vitro frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram- positivos y Gram-negativos.

La acción bactericida de moxifloxacino resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram-positivas, en comparación con el grupo C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes norA o pmrA observados en determinadas bacterias Gram-positivas.

Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacino presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Efectos sobre la flora intestinal en humanos:
Según referencias bibliográficas, tras la administración oral de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: se produjo una reducción de Escherichia coli, Bacillus spp., Enterococcus spp. y Klebsiella spp., al igual que de los anaerobios Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp,

Eubacterium spp y Peptostreptococcus spp. Hubo un aumento de Bacteriodes fragilis. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas.

Mecanismo de resistencia:
Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. Otros mecanismos de resistencia como las alteraciones de la permeabilidad (común en Pseudomonas aeruginosa) y los mecanismos de eflujo también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacino. La resistencia in vitro a moxifloxacino se adquiere mediante un proceso gradual, a través de mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, ADN girasa y topoisomerasa IV. Moxifloxacino es un sustrato para los mecanismos de eflujo activo en los organismos Gram-positivos.

Se observa resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacino inhibe tanto la topoisomerasa II como la IV con actividad similar en algunas bacterias Gram-positivas, estas bacterias pueden ser resistentes a otras quinolonas, pero sensibles a moxifloxacino.

Puntos de corte:
Los puntos de corte de difusión en disco clínicos de CIM establecidos por EUCAST para moxifloxacino (01.01.2023) son:

Microorganismo	Sensible	Resistente
Staphylococcus aureus y Staphylococcus argenteus	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
Estafilococos coagulasa negativos	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus grupos A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
Haemophilus influenzae	≤ 0,125 mg/l (1) ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
Moraxella catharralis	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
Enterobacterales	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Corynebacterium spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Puntos de corte no relacionados con la especie*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

*Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinaron principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.

Sensibilidad microbiológica:
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local de las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco sea dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

Especies frecuentemente sensibles

Microorganismos aerobios Gram positivos
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus** (sensible a meticilina)
Streptococcus agalactiae (grupo B)

Organismos intrínsecamente resistentes
Streptococcus grupo anginosus (S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae *
*Streptococcus pyogenes** (grupo A)
Streptococcus viridans group (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophiles)

Microorganismos aerobios Gram negativos
Acinetobacter baumanii
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae *
Legionella pneumophila
Moraxella (Branhamella) catarrhalis *

Microorganismos anaerobios
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

"Otros" microorganismos
*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**
*Chlamydia trachomatis**
Coxiella burnetii
Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
*Mycoplasma pneumoniae**

Especies en las que la resistencia adquirida puede construir un problema

Microorganismos aerobios Gram positivos
*Enterococcus faecalis**
*Enterococcus faecium**
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)**+**

Microorganismos aerobios Gram negativos
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella pneumoniae#*
Klebsiella oxytoca
*Neisseria gonorrhoeae***+**
*Proteus mirabilis**

Microorganismos anaerobios
Bacteroides fragilis*
Peptostreptococcus spp.*

Organismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gram negativos
Pseudomonas aeruginosa

* La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas.
# Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas
+ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad:
Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg con dosis únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan las concentraciones máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado estacionario, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30 % superior que tras la primera dosis.

Distribución:
Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de aproximadamente 2 l/kg. Según

referencias bibliográficas, en experimentos in vitro y ex vivo, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42 %, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido	Concentración	Relación tejido/plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75-(1,3)
Líquido vesicular	1,6(1) mg/l	1,7(1)
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Líquido de revestimiento epitelial	20,7 mg/l	5-7
Seno maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0(2)mg/l	0,8 - 1,4(2,3)
Tracto genital femenino*	10,2(4) mg/l	1,72(4)

*administración intravenosa de una única dosis de 400 mg
(1) 10 h después de la administración
(2) concentración libre
(3) de 3 h hasta 36 h tras la dosis
(4) al final de la infusión

Biotransformación:
Moxifloxacino experimenta una biotransformación de Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

Según referencias bibliográficas, en ensayos clínicos de Fase I y en estudios in vitro, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I, en las que participan enzimas del citocromo P450. No hay indicios de metabolismo oxidativo.

Eliminación:
Moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida de eliminación media de aproximadamente 12 horas. El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de unos 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.
Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19 % de fármaco inalterado, 2,5 % de M1 y 14 % de M2) y en las heces (aproximadamente 25 % de fármaco inalterado, 36 % de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96 %.
La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Pacientes de edad avanzada y con bajo peso corporal:
Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p. ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

Insuficiencia renal:
Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m2). A medida que la función renal disminuye, las concentraciones del metabolito M2 (glucurónido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de Según referencias bibliográficas, los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció con una exposición superior a M1 en plasma,

mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Se observaron efectos sobre el sistema hematopoyético en ratas y monos (ligera disminución de eritrocitos y plaquetas). Al igual que con otras quinolonas se observó hepatotoxicidad (elevación de las enzimas hepáticas y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC (convulsiones). Estos efectos se observaron solamente tras el tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que otras quinolonas, moxifloxacino fue genotóxico en tests in vitro que utilizan células bacterianas o de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser explicados por una interacción con la girasa bacteriana y, a concentraciones mayores, por una interacción con la topoisomerasa II en las células de mamíferos, se presume que existe un umbral de concentración para la genotoxicidad. En los testsin vivo no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se estudió en un amplio programa de estudios in vivo e in vitro. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas sí indujeron efectos.

A altas concentraciones, moxifloxacino es un inhibidor del componente rápido del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de ≥ 90 mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de ≥ 16 mg/l causaron prolongaciones del QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa altamente acumulativa de más de 50 veces la dosis humana (> 300 mg/kg), alcanzando niveles plasmáticos de ≥ 200 mg/l (más de 40 veces el nivel terapéutico) se observaron arritmias ventriculares sin desenlace mortal y reversibles.

Se sabe que las quinolonas producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produjo toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces superior (expresada en mg/kg) a la dosis terapéutica máxima recomendada de 400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg) con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la dosis terapéutica máxima.

Las pruebas de toxicidad en ratas y monos (dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas (≥ 60 mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas ≥20 mg/l causaron cambios en el electrorretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Según referencias bibliográficas, los estudios para la reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o., i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni alteraciones de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a una dosis 63 veces superior a la dosis máxima recomendada (expresada en mg/kg) y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

Indicaciones:

Moxaval® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino. Moxaval® debe utilizarse solamente cuando no hay opciones de tratamiento alternativo, cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando estos han fracasado en la resolución de la infección:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves.
- Enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Moxaval® no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada, sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino.

Moxaval® también se puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado una mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Moxaval® no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección complicada de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual en adultos:
La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con de 400 mg una vez al día.

Insuficiencia renal/hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica, p. ej., hemodiálisis ni a diálisis peritoneal ambulatoria.
Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos.

Otras poblaciones especiales:
No se requiere ajuste de la dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Población pediátrica
Moxaval® está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas.

Forma de administración:
Los comprimidos recubiertos con deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración:
Moxaval® comprimidos recubiertos 400 mg debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5-10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis bacteriana aguda	7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada	14 días

Moxifloxacino ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral)
Según referencias bibliográficas, en estudios clínicos con tratamiento secuencial, la mayoría de los pacientes

cambiaron de administración intravenosa a oral en 4 días (neumonía adquirida en la comunidad) o en 6 días (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para la neumonía adquirida en la comunidad y de 7-21 días para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociadas al tratamiento con quinolona.

Según referencias bibliográficas, en investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:
- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, especialmente hipocalemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Según referencias bibliográficas, debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Reacciones Adversas:

A continuación, Según referencias bibliográficas, se detallan las reacciones adversas basadas en todos los ensayos clínicos y derivadas de informes post-comercialización con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia:

A excepción de la diarrea y las náuseas, todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3 %.
Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.
Las frecuencias se definen de la siguiente manera:
• frecuentes (>1/100 a < 1/10)
• poco frecuentes (>1/1000 a < 1/100)
• raras (>1/10000 a < 10000/1000)
• muy raras (<1/10.000)
• Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Sobreinfeccion es debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal				

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/ disminución del INR Agrunalocitosis Pancitopenia	
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que puede suponer un peligro para la vida, Edema alérgico/angioede-ma (incluyendo el edema laríngeo que puede poner en peligro la vida)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	
Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agita-ción	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas que pueden conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio.	
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Trastorno del sueño Alteración de la coordinación (incluyendo alteraciones en la	Hiperestesia	

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		(predominantemente insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	forma de andar, especialmente debidas al mareo o vértigo) Convulsiones incluyendo gran mal Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía		
Trastornos oculares*		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC).	Fotofobia	Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC) Uveítis y transiluminación iridiana bilateral aguda.	
Trastornos del oído y del laberinto*			Acúfenos Deficiencias auditivas, incluyendo la sordera (normalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT. Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de la conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes Paro cardíaco	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo alteraciones asmáticas)			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con		

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			complicaciones potencialmente mortales)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Alteración hepática (incluyendo aumento de LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de gammaglutamil–transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.	Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con possible insuficiencia hepática que ponen en peligro la vida (incluidos casos mortales)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas vesiculares del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con possible peligro para la vida)	Pustulosis exantemátic a generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *		Artralgia Mialgia	Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia Renal.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incluido dolor de espalda, torácico, pélvico y de las extremidades) Sudoración	Edema		

*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de

quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes.

**Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos, que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad.

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.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evitar el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas.
El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc:
Según el producto referente, se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue de 6 ms ± 26 ms, 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.
Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada. En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas:
Según referencias bibliográficas, se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, incluso tras la primera administración. En casos de manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).

Trastornos hepáticos graves:
Según referencias bibliográficas, con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves:
Según referencias bibliográficas, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacino, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe
interrumpir inmediatamente el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacino en este paciente en ningún momento.

Pacientes con predisposición a las convulsiones:
El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles:
Según referencias bibliográficas, se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con moxifloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Neuropatía periférica:
En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas y fluoroquinolonas. Se debe indicar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad con el fin de prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible.

Reacciones psiquiátricas:
Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos, incluyendo colitis:
Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (DAA) y colitis asociada a antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DDA o CAA, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave.

Pacientes con miastenia gravis:
Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y rotura de tendones:
Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y

fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.
Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefación dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Aneurisma y disección aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas:
Según referencias bibliográficas, los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo, y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- Disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.
En caso de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino, se debe aconsejar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un servicio de urgencias.
Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Pacientes con insuficiencia renal:
Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales:
Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos, debe consultar a un oftalmólogo inmediatamente.

Disglucemia:
Al igual que con todas las quinolonas, con moxifloxacino se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia e hiperglucemia normalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que reciben tratamiento concomitante con un agente oral hipoglucemiante (por ejemplo, glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En los pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucemia.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad:
Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad.
No obstante, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:
Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir

reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe usarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica:
Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), para la que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con Moxaval®.
La enfermedad inflamatoria pélvica puede estar causada por Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p ej. cefalosporina), a no ser que puedan excluirse la presencia de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:
No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones de pie diabético con osteomielitis.

Interferencias con pruebas biológicas:
La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de Mycobacterium spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en las muestras obtenidas de los pacientes que reciben moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM:
Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado.

Población pediátrica:
Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros, el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado.

Advertencias de Excipientes
Moxaval® contiene Lactosa: Este medicamento contiene Lactosa si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Moxaval® contiene Colorante rojo FD&C N°40: Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N°40, puede provocar reacciones de tipo alérgicas.

Moxaval® contiene Sodio: Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente“exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos de moxifloxacino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, pueden producir un trastorno de la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria debido a reacciones del SNC (p. ej. mareo o pérdida transitoria aguda de la visión) o pérdida de la conciencia aguda y de breve duración (síncope). Debe aconsejarse a los pacientes que observen cómo reaccionan a moxifloxacino antes de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Según referencias bibliográficas, no se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los humanos. Debido al riesgo experimental de daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros y las lesiones articulares reversibles descritas en niños recibiendo algunas fluoroquinolonas, moxifloxacino no debe utilizarse en mujeres embarazadas.

Lactancia:
Según referencias bibliográficas, no se dispone de datos en la lactancia o en madres lactantes. Los datos

preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pasan a la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental del daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Fertilidad:
Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración de la fertilidad.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos:

Fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT
No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por tanto, la co- administración está de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada:
• Antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
• Antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
• Antipsicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida).
• Antidepresivos tricíclicos.
• Determinados agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacino, eritromicina IV., pentamidina, antipalúdicos, en especial halofantrina).
• Determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina).
• Fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina i.v., bepridil, difemanilo).

Moxifloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio (p. ej. diuréticos del asa o tiazídicos, laxantes y enemas [dosis altas], corticoesteroides, anfotericina B) o medicamentos que estén asociados a bradicardia clínicamente significativa.

Formación de complejos por quelación:
Se debe esperar alrededor de 6 horas entre la administración de agentes con cationes bivalentes o trivalentes (p.ej. antiácidos con magnesio o aluminio, comprimidos de didanosina, sucralfato y agentes con hierro o zinc) y la administración de moxifloxacino.

Carbón activado:
La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino produce una disminución pronunciada de la absorción del fármaco y una reducción de la disponibilidad sistémica en más del 80 %. Por tanto, no está recomendado el uso concomitante de estos dos fármacos.

Digoxina:
Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la Cmáx de digoxina en aproximadamente un 30 %, sin afectar la AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso con digoxina.

Glibenclamida:
En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente un 21 % de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR:
En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol, y algunas cefalosporinas, se han notificado numerosos casos que demuestran un aumento de la actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la

alteración del INR (cociente internacional normalizado) está causada por la infección o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

Citocromo P450:
Según referencias bibliográficas, estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.
Estudios in vitro con enzimas del citocromo P450 de humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P450 es poco probable.

Interacción con alimentos:
Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

Sobredosificación:

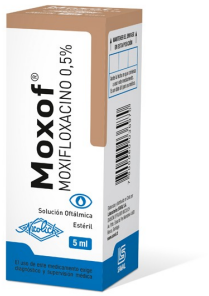
No se recomiendan medidas específicas tras una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, debe llevarse a cabo una monitorización del ECG. La administración simultánea de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80%. En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva a moxifloxacino.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido de la luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
El uso de este medicamento exige diagnóstico y supervisión médica.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

MOXOF

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

Ficha técnica de producto moxifloxacino solución oftálmica 5 mg/ml publicado por la Agencia española de medicamentos y producto sanitarios (AEMPS). Revisión: 04/10/23

Descripcion:

MOXOF contiene moxifloxacino, un antibacteriano oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 0,5 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; antiinfecciosos, otros antiinfecciosos, código ATC: S01AE07

Mecanismo de acción:
Moxifloxacino, una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Resistencia:
La resistencia a fluoroquinolonas, inclusive moxifloxacino, generalmente tiene lugar por mutaciones cromosómicas en genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV. En bacterias Gram negativas, la resistencia a moxifloxacino puede deberse a mutaciones en sistemas génicos mar (resistencia múltiple a los antibióticos) y qnr (resistencia a quinolonas). La resistencia está también relacionada con la expresión de proteínas de eflujo de bacterias y la inactivación de enzimas. No se espera resistencia cruzada con betalactámicos, macrólidos y aminoglucósidos, debido a las diferencias en su mecanismo de acción.

Puntos de corte de la Prueba de Sensibilidad:
Para moxifloxacino administrado como un fármaco tópico, no hay datos farmacológicos que lo correlacionen con el resultado clínico. Por esta razón, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) propone que se utilicen los siguientes puntos de corte epidemiológicos (ECOFF mg/ml) derivados de las curvas de distribución CMI, para indicar la sensibilidad de moxifloxacino tópico:

Corynebacterium	ND
Staphylococcus aureus	0,25 mg/l
Staphylococcus, coag-neg.	0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	0,5 mg/l
Streptococcus pyogenes	0,5 mg/l
Streptococcus, viridans group	0,5 mg/l
Enterobacter spp.	0,25 mg/l
Haemophilus influenzae	0,125 mg/l
Klebsiella spp.	0,25 mg/l
Moraxella catarrhalis	0,25 mg/l
Morganella morganii	0,25 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	0,032 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	4 mg/l
Serratia marcescens	1 mg/l

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de moxifloxacino en algunos tipos de infecciones, debe buscarse asesoramiento de expertos.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Corynebacterium spp. incluyendo
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus grupo viridans

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Microorganismos anaerobios:
Proprionibacterium acnes

Otros microorganismos:
Chlamydia trachomatis

ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)
Staphylococcus especies coagulasa-negativa (resistente a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Neisseria gonorrhoeae

Otros microorganismos:
Ninguno

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Pseudomonas aeruginosa

Otros microorganismos:

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Ninguno

Propiedades farmacocinéticas:
Tras la administración oftálmica de moxifloxacino solución oftálmica se absorbió moxifloxacino a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino se determinaron en 21 sujetos, hombres y mujeres, que recibieron dosis oftálmica bilateral de este medicamento 3 veces al día durante 4 días. Las determinaciones promedio en estado estacionario de Cmax y AUC fueron 2,7 ng/ml y 41,9 ng·h/ml, respectivamente. Estos valores de exposición son aproximadamente 1.600 y 1.200 veces inferiores a las determinaciones medias Cmax y AUC notificadas después de dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Se estimó que la semivida plasmática de moxifloxacino es de 13 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios no clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la administración oftálmica, lo que supone poca importancia para su uso en clínica. Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino fue también genotóxica in vitro en células bacterianas y de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser debidos a la interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones considerablemente más elevadas a la interacción con la topoisomerasa II en células de mamíferos, puede asumirse que existe un umbral de concentración para genotoxicidad. En los test in vivo, no se encontró evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis altas de moxifloxacino. Por lo tanto, las dosis terapéuticas para humanos proporcionan un adecuado margen de seguridad. En un modelo de iniciación/provocación en ratas, no se observaron indicios de efecto carcinogénico. A diferencia de otras quinolonas, moxifloxacino no mostró propiedades fototóxicas ni fotogenotóxicas en exhaustivos estudios in vitro e in vivo.

Indicaciones:

MOXOF solución oftálmica esta indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas de microorganismos susceptibles.

Posología y Administración:

Posología:
La dosis es instilar 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día por 7 días. Si no se observa mejoría a los 5 días de iniciada la terapia, debe reconsiderarse el diagnostico y/o tratamiento. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la afección y del curso clínico y bacteriológico de la infección.

Forma de administración:
Vía de administración: Oftálmica

No inyectar. No se debe inyectar subconjuntivalmente MOXOF solución oftálmica 0,5% ni introducirlo directamente en la cámara anterior del ojo.
Para evitar una posible contaminación de la punta del gotario y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a algunos de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Reacciones Adversas:

Tabla resumen de reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 hasta <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100), raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Disminución de hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco Frecuentes	Cefalea
	Raras	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Dolor ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis puntiforme, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito en el ojo, edema palpebral, molestia ocular
	Raras	Defectos del epitelio corneal, trastorno corneal, conjuntivitis, blefaritis, edema conjuntival, visión borrosa, agudeza visual disminuida, astenopia, eritema del párpado.
	Frecuencia no conocida	Endoftalmitis, queratitis ulcerosa, erosión corneal, abrasión corneal, presión intraocular elevada, opacidad corneal, infiltrados corneal, depósitos corneales, alergia ocular, queratitis, edema corneal, fotofobia, edema palpebral, lagrimeo aumentado, secreción ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos.
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Molestia nasal, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
	Frecuencia no conocida	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Disgeusia
	Raras	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, prurito, urticaria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Se han recibido notificaciones referentes a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron

incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles.

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 de la salud notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Si se produce una reacción alérgica a MOXOF, debe interrumpirse su uso. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a moxifloxacino u otro componente pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, inclusive hongos. Si se produce sobreinfección, debe interrumpirse el uso e instaurar tratamiento alternativo.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, puede aparecer inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino tras administración oftálmica de MOXOF son mucho más bajas que tras dosis orales terapéuticas de moxifloxacino. Sin embargo, se debe tener precaución y se deberá suspender el tratamiento con MOXOF cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

MOXOF no debe utilizarse para la profilaxis o tratamiento empírico de conjuntivitis gonocócica, inclusive la oftalmia neonatal gonocócica, debido a la prevalencia de Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Los pacientes con infecciones oculares ocasionadas por *Neisseria gonorrhoeae* deben recibir tratamiento sistémico apropiado.

Debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de infección ocular bacteriana.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOXOF en niños menores de 1 año, por lo tanto, no está recomendado su uso en este grupo.

Población geriátrica:
No hay diferencias en la seguridad y eficacia de moxifloxacino oftálmico administrado en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
La influencia de MOXOF sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier solución oftálmica, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de MOXOF en mujeres embarazadas.. MOXOF se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Efectos Teratogénicos: Moxifloxacino no fue teratogénico cuando se administro a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces más alta que la dosis diaria total oftálmica humana recomendada), sin embargo, se observaron una disminución del peso corporal fetal y un desarrollo ligeramente retrasado del esqueleto fetal.

Lactancia:
Moxifloxacino no se ha cuantificado en la leche humana, aunque se puede presumir que se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando MOXOF solución oftálmica se administra a madres en periodos de lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de MOXOF sobre la fertilidad.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.
No se han realizado estudios específicos de interacción con MOXOF. Dada la baja concentración sistémica de moxifloxacino después de la administración oftálmica de este medicamento, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para productos oftálmicos prácticamente excluye cualquier sobredosis de este medicamento. La cantidad total de moxifloxacino en un único envase es demasiado pequeña para inducir reacciones adversas después de ingestión accidental. En caso de producirse una sobredosificación se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido de la luz, calor y humedad.
No usar ese producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

MOXOF D

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

1. Ficha técnica de producto Moxifloxacino clorhidrato 5,0 mg/Dexametasona fosfato disódica 1,0 mg solución oftálmica, publicado por ANVISA, con fecha, marzo 31 de 2020.

2. Belfort R. et al “Safety and Efficacy of Moxifloxacin-Dexamethasone Eyedrops as Treatment for Bacterial Ocular Infection Associated with Bacterial Blepharitis” [en línea] To view enhanced content go to www.advancesintherapy.com Received: January 17, 2012 / Published online: May 3, 2012 © Springer Healthcare 2012

3. Cesar Ramon G. et al “Efficacy and Tolerability of a Combined Moxifloxacin/Dexamethasone Formulation For Topical Prophylaxis in Phacoemulsificaction: An Open-Label Single-Arm Clinical Trial” [en línea] Journal of Ophthalmology, Volume 2011, Article ID 769571, 14 may 2011, 5 pages

4. Rachel L.R. Gomes, et. al “Aqueous Humor Penetration And Biological Actvity Of Moxifloxacin 0,5% Ophthalmic Solution Alone or with Dexamethasone 0,1%” [en línea] JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS Volume 33, Number 2, 2017, DOI: 10.1089/jop.2016.0126.

5. Mauro Campos, et al. “Efficacy and Tolerability of a fixed-dose Moxifloxacin-Dexamethasone formulation for topical prophylaxis in LASIK: a comparative, double-masked clinical trial” [en línea] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693985/ Jun 2, 2008.

Descripcion:

MOXOF D es una solución oftálmica isotónica y estéril que combina clorhidrato de moxifloxacina y fosfato disódico de dexametasona. indicado para el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles y para la prevención de la inflamación y la infección bacteriana que pueden presentarse después de una cirugía ocular.

Composición:

Cada 1 mL (20 gotas) de MOXOF D Solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino clorhidrato 5,00 mg
Dexametasona fosfato disódica 1,00 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de MOXOF D Solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino clorhidrato 0,5 g
Dexametasona fosfato disódica 0,1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

MOXOF D es una solución oftálmica isotónica y estéril que combina clorhidrato de moxifloxacina y fosfato disódico de dexametasona. Los pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento combinado tópico con un antibacteriano y un antiinflamatorio son los que se sometieron a cirugía ocular, como extracción de catarata y cirugía refractiva. La instilación combinada de un corticoide y un antibiótico es beneficiosa en estos pacientes de la siguiente manera: el corticoide suprime la inflamación, mientras que el antibiótico controla la proliferación de bacterias sensibles potencialmente patógenas y también actúa como profilaxis. Muchas de las especies de bacterias implicadas en la endoftalmitis postoperatoria son las mismas especies que generalmente están presentes en la flora periocular.

Propiedades farmacocinéticas:
En estudio realizado en el producto referente se determinaron las concentraciones plasmáticas de moxifloxacina en adultos sanos de ambos sexos que recibieron dosis tópicas oculares de solución oftálmica de moxifloxacina 0,5%, tres veces por día en los dos ojos. La media de la concentración máxima (Cmáx) en estado de equilibrio (2,7 ng/mL) y los valores estimados del área bajo la curva (ABC) de la exposición diaria (45 ng h/mL) fueron 1.600 y 1.000 veces más bajos que la Cmáx media y el ABC obtenidos después de dosis terapéuticas orales de 400 mg de moxifloxacina. Se estimó que la vida media plasmática de la moxifloxacina es de 13 horas.
El fosfato de dexametasona se convierte rápidamente en dexametasona en humanos. Después de la administración tópica de una sola gota de Solución oftálmica de dexametasona al 0,1% en pacientes intervenidos quirúrgicamente de catarata, las concentraciones medias de dexametasona en el humor acuoso fueron de 31 • 3,9 ng/mL 90 a 120 minutos después de la dosis.

Propiedades farmacodinámicas:
El mecanismo de acción de la moxifloxacina y de otras fluoroquinolonas involucra la inhibición de la topoisomerasa IV y de la ADN girasa, enzimas requeridas en la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano. Las fluoroquinolonas actúan preferentemente sobre la ADN girasa de las bacterias gramnegativas mientras que las bacterias grampositivas actúan preferentemente sobre la topoisomerasa IV.

La moxifloxacina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas:
Aerobios grampositivos: especies de *Corynebacterium*1, *Micrococcus luteus1, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus warneri1 Streptococcus pneumoniae, grupo de Streptococcus viridans.*

La eficacia para estos microorganismo se estudió en el producto referente en menos de 10 pacientes con infección.

El efecto antiinflamatorio de los corticoides, como la dexametasona, se produce a través de la disminución de la liberación de ácido araquidónico así como por la supresión de las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares, de la ciclooxigenasa y de la expresión de citoquinas. Esta acción reduce la liberación de mediadores proinflamatorios y la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular, por lo cual evita su paso al tejido ocular inflamado. Además, la reducción de la expresión de la ciclooxigenasa produce una disminución de la producción de prostaglandinas inflamatorias, las cuales se sabe que causan ruptura de la barrera hematoacuosa y extravasación de proteínas plasmáticas en el tejido ocular.

Antecedentes clínicos de eficacia:
En dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, en los cuales los pacientes recibieron 3 dosis diarias durante 4 días, la solución oftálmica de moxifloxacina al 0,5% produjo curación clínica a los 5-6 días en el 66% al 69% de los pacientes en tratamiento por conjuntivitis bacteriana. Los índices de éxito microbiológico en la erradicación de los patógenos principales variaron entre el 84% y el 94%. Se debe observar que la erradicación microbiológica no siempre se correlaciona con los resultados clínicos de ensayos con antiinfecciosos. En dos estudios clínicos doble ciego y aleatorizados, en los cuales los pacientes recibieron

tratamiento 4 veces por día con el producto referente, comenzando el tratamiento el día anterior a la cirugía y continuándolo el día de la cirugía y durante las 2 primeras semanas del posoperatorio, ningún paciente tuvo infección ocular.

Indicaciones:

MOXOF D Solución oftálmica estéril está indicado para el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles y para la prevención de la inflamación y la infección bacteriana que pueden presentarse después de una cirugía ocular.

Posología y Administración:

En la prevención de la infección e inflamación ocular postoperatoria, instilar 1 gota, 4 veces por día, en el ojo que será operado, comenzando 1 día antes de la cirugía hasta 15 días después de la cirugía. En los pacientes intervenidos quirúrgicamente de catarata, el día de la cirugía instilar la medicación inmediatamente después de la cirugía ocular. En los pacientes sometidos a cirugía refractiva con la técnica LASIK, el día de la cirugía instilar la medicación como mínimo 15 minutos después de la cirugía ocular. En las infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles, instilar 1 gota, 4 veces por día durante un período de hasta 7 días o según indicación médica.

Contraindicaciones:

MOXOF D solución oftálmica está contraindicada en casos de hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de sus excipientes, o a otras quinolonas. Este medicamento está contraindicado en la queratitis por herpes simple, viruela, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva. También está contraindicado en micosis de las estructuras oculares o infecciones parasitarias del ojo no tratadas y en infecciones oculares causadas por micobacterias.

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas:
Durante los estudios clínicos con el medicamento referente se informaron las siguientes reacciones adversas, clasificadas de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Término del MedDRA
Trastornos psiquiátricos	Raro: Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente: disgeusia
Trastornos oculares	Frecuente: prurito ocular, irritación ocular Poco frecuente: visión borrosa, dolor de los párpados
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente: dolor orofaríngeo

Otras reacciones adversas identificadas a partir de la vigilancia post-comercialización incluyen lo siguiente (las frecuencias no pudieron estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órganos y sistemas	Término del MedDRA
Trastornos oculares	Desconocido: hiperemia ocular

Precauciones y Advertencias:

- Se recomienda la oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente los párpados después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y reducir las reacciones adversas sistémicas.
- En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se informaron reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de insuficiencia cardiovascular, pérdida de conocimiento, angioedema (incluidos edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y prurito. En el caso de una reacción alérgica a la moxifloxacina interrumpir el uso del producto. Las reacciones graves de hipersensibilidad aguda pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. Se debe proceder a la administración de oxígeno y manejo de las vías respiratorias siempre que esté clínicamente indicado.
- El uso prolongado de corticoides oftálmicos puede causar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior. En los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides oftálmicos, se debe medir la presión intraocular en forma sistemática y con frecuencia. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides puede ser mayor en niños y puede presentarse con más rapidez que en adultos. El uso de MOXOF D solución oftálmica no está aprobado en pacientes pediátricos.
- El riesgo de aumento de la presión intraocular inducida por corticoides y/o la formación de catarata aumenta en pacientes propensos (por ejemplo, diabéticos).
- Con el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas puede producirse inflamación y rotura de tendones. Por lo tanto, debe interrumpirse el tratamiento con MOXOF D solución oftálmica ante el primer signo de tendinitis.
- Puede presentarse síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica después de un tratamiento intensivo continuo o prolongado en pacientes propensos, incluyendo niños y pacientes tratados con inhibidores de la CYP3A4 (incluidos ritonavir y cobicistat). En estos casos, no debe interrumpirse el tratamiento abruptamente, sino en forma gradual.
- Los corticoides pueden reducir la resistencia y contribuir al establecimiento de infecciones por bacterias no sensibles, fúngicas, virales o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Se debe sospechar infección fúngica en el caso de que el paciente presente úlcera de córnea persistente. En caso de infección fúngica se debe interrumpir el tratamiento con corticoides.
- Los corticoides oftálmicos tópicos pueden retrasar la cicatrización de las lesiones de córnea. Se sabe que los AINE tópicos también retrasan o retardan la curación. El uso simultáneo de AINE tópicos y corticoides tópicos puede aumentar la posibilidad de problemas de cicatrización (ver “Interacciones medicamentosas”).
- En las enfermedades que disminuyen el espesor de la córnea o de la esclerótica se han informado casos de perforación con el uso de corticoides tópicos. - El uso prolongado de antibióticos puede dar lugar al desarrollo de microorganismos resistentes, inclusive hongos. En el caso de sobreinfección, se debe interrumpir el uso e instituir un tratamiento adecuado. Se debe considerar la posibilidad de micosis de la córnea después de la administración prolongada.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria:
La alteración transitoria de la visión u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas. Si la visión se altera después de la administración, el paciente debe esperar hasta que la visión se normalice antes de conducir un vehículo u operar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
Los datos clínicos disponibles para evaluar el efecto de la moxifloxacina o la dexametasona sobre la fertilidad masculina o femenina son escasos. Evaluar con su médico si el uso del medicamento posee un coste beneficio mayor al riesgo.

Embarazo:
Los datos sobre el uso de MOXOF D solución oftálmica en mujeres embarazadas son inexistentes o escasos. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha estado asociado al aumento del riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. Los recién nacidos de madres que recibieron dosis importantes de corticoides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de insuficiencia suprarrenal. Los estudios con moxifloxacina en animales no indican toxicidad reproductiva directa. No obstante, los estudios con dexametasona revelaron toxicidad reproductiva en animales después de la administración

sistémica. La administración tópica ocular de dexametasona 0,1% también causó anomalías fetales en conejos.
No se recomienda el uso de MOXOF D solución oftálmica durante el embarazo.
Este medicamento pertenece a la categoría C de embarazo y, por lo tanto, no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin consultar al médico.

Lactantes:
Se desconoce si la moxifloxacina y la dexametasona se excretan en la leche materna. Los estudios en animales demostraron excreción de bajas concentraciones de moxifloxacina en la leche materna después de la administración por vía oral. A pesar de que es improbable de que la moxifloxacina y la dexametasona se detecten en la leche materna o puedan producir efectos clínicos en el lactante tras el uso materno del producto, no se puede excluir el riesgo para el lactante.

Interacciones:

El uso simultáneo de corticoides tópicos y AINE tópicos puede aumentar la posibilidad de problemas de cicatrización de la córnea.
Los inhibidores de la CYP3A4, incluidos ritonavir y cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica y dar lugar a un mayor riesgo de supresión adrenal/síndrome de Cushing. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo de aumento de efectos secundarios sistémicos de los corticoides, en cuyo caso se debe controlar la aparición de efectos en los pacientes.

Sobredosificación:

Informe a su médico o químico farmacéutico si utiliza más producto del que debe. Si presenta alguna reacción adversa diríjase al centro asistencial más cercano.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

MUXELIX

Mucolítico



Descripcion:

MUXELIX contiene hedera helix, un expectorante - espasmolítico

Composición:

Cada 5 mL de Jarabe contiene:
Hedera Helix 35 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 120 mL

Propiedades Farmacológicas:

La Hiedra común, Hedera helix L., pertenece a la familia de las Araliaceae; y de ella se emplean sus hojas con fines medicinales. Hedera helix L es una planta trepadora, siempre verde leñosa y de rápido crecimiento, cuyos constituyentes más importantes son las saponinas triterpénicas (2,5 – 6%), principalmente el hederacosido C.

MUXELIX contiene extracto de hedera helix, cuyo efecto terapéutico, en enfermedades de las vías aéreas, se debe a las propiedades secretolíticas y espasmolíticas de las saponinas que contiene el extracto.

El efecto secretolítico del extracto se debe esencialmente a la naturaleza de las saponinas, en tanto se considera que los efectos parasimpaticolíticos de ciertos glucósidos, contenidos en el extracto son la base de las propiedades espasmolíticas que se ejercen, particularmente, en los bronquios inflamados.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aún no se ha aclarado del todo el mecanismo de acción de hedera helix. Sin embargo se ha postulado que la actividad de la hoja de hiedra está ligada a la presencia de saponinas. Estos compuestos actuarían ejerciendo una acción irritante local de la mucosa gástrica, que conduciría al aumento reflejo de las secreciones bronquiales, diluyendo así el mucus y reduciendo su viscosidad. La expulsión de los esputos estaría favorecida por la acción fluidificante de las saponinas. Esta acción se basa en una disminución de la tensión superficial de las mucosidades. Este efecto, específicamente mucolítico y de dilución de las secreciones, se muestra particularmente importante en el caso de una bronquitis obstructiva, ya que favorece la eliminación de las sustancias extrañas.

FARMACOCINÉTICA

Los hederacósidos, presentes en el extracto, son débilmente absorbidos después de su administración oral. Los efectos mucolíticos se deben a un mecanismo de acción de tipo local, lo que explica su baja toxicidad. Se

eliminan a través de los esputos y las heces.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En los estudios de toxicidad aguda con el extracto de Hedera helix, llevados a cabo en varias especies animales, no mostraron síntomas tóxicos con dosis orales de hasta 3 g/kg de peso corporal o dosis subcutáneas de hasta 0,5 g/kg de peso corporal.

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, durante un período de 3 meses, en donde se administró a los animales de ensayo extracto de Hedera helix junto con el alimento a una dosis promedio de 30-750 mg/kg. Se halló que se toleró bien, incluso a la dosis máxima utilizada y no se detectaron lesiones en los órganos u otras modificaciones patológicas en los animales. La única diferencia en comparación con el grupo control fue un incremento reversible del hematocrito y una disminución de la secreción de hormonas estimulantes de células intersticiales (ISCH), pero solo con la dosis más alta.

En consecuencia, todos los estudios de toxicidad llevaron a la conclusión de que el extracto de Hedera helix muestra muy buena tolerabilidad.

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de enfermedades bronquiales inflamatorias, acompañadas de tos.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oral
Dosis: Según prescripción médica.

Niños de 1 a 4 años: 2,5 mL de jarabe 3 veces al día.
Niños a partir de los 4 años: 5 mL de jarabe 3 veces al día.
Adultos: 5 mL de jarabe 3 a 5 veces al día.

Este medicamento se administra por vía oral. Agítese bien antes de usar. Las dosis deben medirse con la cuchara o la jeringa dosificadora adjunta, para administrar la dosis exacta.

La duración del tratamiento depende del tipo y de la severidad del cuadro clínico; de todos modos, el tratamiento debe durar como mínimo una semana aún en el caso de inflamaciones menores del tracto respiratorio. El tratamiento con MUXELIX JARABE debe mantenerse durante 2 – 3 días una vez que los síntomas han disminuido, con el fin de asegurar el éxito duradero del tratamiento. No debe administrarse por más de 15 días consecutivos, a menos que el médico así lo indique.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia o hipersensibilidad a algunos de los componentes de esta formulación.

Reacciones Adversas:

Aunque los efectos secundarios de este medicamento no son comunes, en individuos sensibles a alguno de sus componentes, podrían llegar a presentarse malestares gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o reacciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, disnea).

En casos raros puede tener un efecto laxante, debido al contenido de sorbitol presente en este producto.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser usado por más de 15 días. Si los síntomas no ceden, el paciente debe consultar al médico.
El uso de este medicamento en niños de 1 a 4 años de edad, debe hacerse bajo supervisión médica.
El uso de medicamentos que contengan extracto de hedera helix, en niños menores de un año de edad puede causar vómitos y diarrea.
El uso concomitante con antitusígenos como la codeína no se recomienda.
Se recomienda administrar con precaución a pacientes con gastritis o úlcera gástrica.
Los pacientes deben ser instruidos para buscar consejo médico si llegan a presentar disnea, fiebre o esputo purulento mientras se encuentran en tratamiento con hedera helix.

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido la seguridad de administrar hedera helix durante el embarazo y/o lactancia, en consecuencia, no se recomienda su utilización en estas circunstancias.

No existen datos clínicos sobre la excreción de los componentes del extracto en la leche materna. Considerando que los jarabes de hedera helix son de acción local, de escasa absorción y baja toxicidad, se deja a criterio médico su recomendación durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas producto de la administración de hedera helix.

Sobredosificación:

La sobredosis de hedera helix podría provocar náuseas, vómitos, diarrea y agitación. Un niño de 4 años de edad desarrolló agresividad y diarrea después de la ingesta accidental de un extracto de hiedra correspondiente a 1,8 g de hedera helix.

En caso de ocurrir una sobredosificación se deberán implementar las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

MUXOL

Mucolítico



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto Ambroxol, publicado por AEMPS, Mayo 2016.
2. Folleto de información al paciente publicado por el ISP.

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro Nº 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.

Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L.
Olegario Andrade N°1978
D.T. Gustavo Almada.

República Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

Descripcion:

MUXOL contiene ambroxol, un mucolítico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	30 mg
Excipientes c.s.	
Cada 5 mL de Jarabe adulto contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	30 mg
Excipientes c.s.	
Cada 5 mL de Jarabe pediátrico contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	15 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Muxol comprimidos 30 mg: Estuche impreso que contiene blíster con 20 comprimidos
Muxol jarabe adulto 30 mg/5mL: Estuche impreso que contiene frasco con 100 mL
Muxol jarabe pediátrico 15mg/5mL: Estuche impreso que contiene frasco con 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos, código ATC: R05CB06
Se ha demostrado que ambroxol aumenta la secreción de las vías respiratorias, potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. La potenciación de la secreción fluida y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos; así mismo, en pacientes con bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reduce el número de exacerbaciones.
La administración de ambroxol hidrocloruro eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

MECANISMO DE ACCIÓN
Aunque el mecanismo de acción de ambroxol no está totalmente definido, existen evidencias de que su principal acción farmacológica se debería a la propiedad de aumentar la cantidad de secreciones traqueo-bronquiales junto con disminuir su viscosidad, junto a esto, ambroxol incrementa el transporte mucociliar por aumento de la motilidad ciliar, propiedad responsable de la acción expectorante de ambroxol.

FARMACOCINÉTICA
Absorción:
La absorción de ambroxol hidrocloruro, a partir de formas orales de liberación inmediata, es rápida y completa, con linealidad de dosis dentro de los límites terapéuticos.
Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1–2,5 horas tras la administración de las formas de liberación inmediata y en una media de 6,5 horas con las formas de liberación lenta.
La biodisponibilidad absoluta tras la administración de un comprimido de 30 mg fue de un 79%.

Distribución:
La distribución de ambroxol hidrocloruro de la sangre al tejido es rápida y acusada, alcanzándose la concentración máxima de principio activo en el pulmón. El volumen de distribución tras la administración oral fue de 552 L. Dentro de los límites terapéuticos, la fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 90%.

Metabolismo o Biotransformación:
Alrededor del 30% de la dosis oral administrada se elimina por efecto de primer paso hepático.
Ambroxol hidrocloruro se metaboliza fundamentalmente en el hígado por glucuronidación e hidrólisis a ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10% de la dosis) además de algunos metabolitos minoritarios. Los estudios en microsomas de hígado humanos han mostrado que CYP3A4 es el responsable del metabolismo de ambroxol hidrocloruro a ácido dibromantranílico. A los tres días de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis se halla en forma libre, mientras que aproximadamente el 26% de la dosis se recupera en forma de conjugado en la orina.

Eliminación:
Ambroxol hidrocloruro se elimina con una semivida terminal de eliminación de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento total se encuentra en el rango de 660 ml/min, siendo el aclaramiento renal de aproximadamente el 83% del aclaramiento total.
En pacientes con disfunción hepática, la eliminación de ambroxol hidrocloruro se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3-2 veces mayores.
Debido al amplio rango terapéutico de ambroxol hidrocloruro, no son necesarios ajustes de dosis.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s):
La edad y el género no afectaron la farmacocinética de ambroxol hidrocloruro de forma clínicamente relevante, y por tanto no es necesario un ajuste de dosis.
La comida no afectó la biodisponibilidad de ambroxol hidrocloruro.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD
En estudios de administración aguda en distintas especies animales, el índice de toxicidad de ambroxol fue muy bajo. Desde el punto de vista toxicológico no se ha detectado ningún órgano diana para ambroxol.
En estudios realizados en ratas y conejos, a dosis de hasta 3000 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos, no se observaron efectos embriotóxicos ni teratógenos atribuibles a ambroxol. La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis de hasta 500 mg/kg. Durante el desarrollo peri- y posnatal, la dosis de 500 mg/kg

resultó ligeramente tóxica para los animales, tanto para madres como para las crías, demostrando un retraso en el desarrollo y una reducción en el número de animales por camada.
Ambroxol no tuvo efectos mutagénicos (pruebas Ames y micronúcleo). La sustancia no demostró potencial tumorígeno en estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas.

Indicaciones:

Ambroxol está indicado como expectorante mucolítico para el alivio de la tos productiva por estados gripales, para adultos y niños a partir de 2 años.
No debe utilizarse para el alivio de la tos crónica producida por el cigarrillo, asma, enfisema o tos seca.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oral
Dosis : Según prescripción médica.

Comprimidos : Dosis usual en adultos y niños mayores de doce años: un comprimido cada 8 horas (60 a 90 mg. diarios).
Jarabe Adulto : Dosis usual en adultos y niños mayores de doce años: 5 mL cada 8 horas (60 a 90 mg. diarios).
Dosis usual en niños entre de seis y doce años, 2.5 mL cada 8 horas (30 a 45 mg diarios).
Jarabe pediátrico : Niños de dos a cinco años 2.5 ml. tres veces al día.
Niños ente cinco y doce años 5 ml tres veces al día.

Se recomienda beber un vaso de agua después de cada dosis y abundante líquido durante el día.
Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.
Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ambroxol hidrocloruro o a cualquier componente de la fórmula.
No administre en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a Bromhexina, existe la probabilidad de experimentar reacciones de hipersensibilidad cruzada.
Este medicamento está contraindicado en niños menores de 2 años.

Reacciones Adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA.
a) Las reacciones adversas más frecuentes son: disgeusia, hipoestesia faríngea, náuseas e hipoestesia oral.
b) Relación tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
	Reacciones anafilácticas tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los

		datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoestesia faríngea	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
	Náuseas, hipoestesia oral	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
	Sequedad de garganta	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
	Exantema, urticaria	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Precauciones y Advertencias:

Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de ambroxol hidrocloruro. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ambroxol hidrocloruro y se debe consultar a un médico.
En caso de alteración de la función renal o hepatopatía grave, sólo debe utilizarse Muxol tras consultar a un médico. En cuanto a los medicamentos con metabolismo hepático seguido de eliminación renal, es de esperar la acumulación de metabolitos de ambroxol producidos en el hígado en caso de insuficiencia renal grave.

Población pediátrica:
En niños de 2 a 6 años se debería evaluar la relación beneficio-riesgo.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
A partir de los datos post-comercialización, no existen evidencias de su influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Ambroxol atraviesa la barrera placentaria. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios preclínicos, así como la amplia experiencia clínica después de la 28ª semana, no han mostrado evidencia de efectos nocivos en el feto. Sin embargo, deberán observarse las precauciones habituales, en relación a la utilización de medicamentos en el embarazo. No se recomienda el uso de ambroxol, fundamentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia: El fármaco pasa a la leche materna, por lo que no es recomendable su utilización durante la lactancia. Sin embargo, no es probable que afecte al lactante cuando se administra a dosis terapéuticas.

Interacciones:

La administración de ambroxol eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.
No se han descrito interacciones desfavorables de trascendencia clínica con otros medicamentos.

Sobredosificación:

No se han comunicado hasta la fecha síntomas de sobredosificación. En caso de producirse, se recomienda instaurar tratamiento sintomático.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

NEUROVAL CD

Ansiolítico



Bibliografia:

1.Folleto producto CLOTIAZEPAM, publicado por la Agencia Italiana de Medicamentos AIFA con fecha de revisión Mayo de 2019 [en línea]
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=025284

Descripcion:

Neuroval CD contiene Clotiazepam, el primero de una serie de fármacos ansiolíticos pertenecientes al grupo de las tienodiazepinas.

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Clotiazepam 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido dispersable contiene:
Clotiazepam 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

NEUROVAL CD 5 mg: Envase con 30 comprimidos dispersables
NEUROVAL CD 10 mg: Envase con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

Clotiazepam es el progenitor de una serie de productos ansiolíticos: las Tienodiazepinas. Numerosas investigaciones clínicas realizadas a nivel internacional han demostrado que el clotiazepam posee una alta relación ansiolisis / sedación. De hecho, la actividad ansiolítica que ejerce el clotiazepam en la dosis de uso común, permite eliminar o reducir los estados de tensión, ansiedad, irritabilidad y las somatizaciones relacionadas con ellos sin provocar una sedación marcada del paciente.
La actividad anticonvulsivante de clotiazepam se ha demostrado experimentalmente en ratones y ratas (bloqueo de convulsiones de pentametilentetrazol: DE50 oral 0,7 mg / kg rata); bloqueo de convulsiones de bemegrida: DE50 oral 0,6 mg / kg ratón).
El efecto relajante muscular de clotiazepam (coordinación motora) fue menor que el del diazepam.

Clotiazepam actúa mediante la participación selectiva de estructuras cerebrales definidas como el hipotálamo y el sistema límbico, mejorando la modulación de los impulsos nerviosos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción
Clotiazepam, administrado por vía oral a los seres humanos, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alcanzando el pico sanguíneo en aproximadamente 1,5 horas. De varios estudios realizados se desprende que el clotiazepam tiene una vida media corta de 4 a 6 horas y un volumen de distribución de 2,47 L / kg. 25 horas después de su administración no se encontraron rastros del producto.

Distribución
Estudios sobre la distribución de clotiazepam marcado permitieron determinar que el fármaco llega principalmente al hígado, los riñones y glándulas suprarrenales. La dosificación repetida durante 3 semanas no aumentó significativamente la concentración del fármaco en los tejidos de los órganos mencionados. Todo esto comprueba la falta de acumulación de clotiazepam en terapia prolongada.

Metabolismo
Clotiazepam tiene una unión superior al 99% con proteínas séricas, sin correlación con la tendencia de concentración sérica a lo largo del tiempo.

Excreción
Clotiazepam se excreta tanto en la orina como en las heces en una proporción de 1: 1. La excreción de fármaco ocurre principalmente como molécula inalterada, siendo el porcentaje de metabolitos no mayor al 10% en la orina.

Datos preclínicos sobre seguridad
Las pruebas de toxicidad en animales han demostrado que el clotiazepam se tolera bien. De hecho, la DL50 oral en ratas fue > 2000 mg / kg, mientras que en el ratón fue de 957 mg / kg macho y 1011 mg / kg hembra. Además, el clotiazepam tampoco demostró no ser teratogénico ni mutagénico.

Indicaciones:

Tratamiento de la ansiedad generalizada.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Debe sacar cuidadosamente el comprimido del blíster y colocarlo sobre la lengua para su desintegración. Los comprimidos bucodispersables se desintegran rápidamente en la boca, así que pueden ser fácilmente tragados con o sin agua.

Dosis usual adultos:
Tratamiento Ansiedad:
La dosis recomendada es de 1 comprimido de 5 ó 10 mg, de 1 a 3 veces al día (5-30 mg/día). La dosis debe ajustarse de acuerdo a la severidad del cuadro ansioso y a la respuesta terapéutica del paciente al tratamiento. La dosis debe individualizarse para cada paciente, en función de la gravedad de los síntomas y según el criterio del médico.
La recomendación de dosis en ancianos es de 5 a 15 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis o aumentar el intervalo de administración. La duración del tratamiento debe ser el menor tiempo posible. De forma general, la duración total del tratamiento debe ser el menor tiempo posible. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo el tiempo de retirada gradual del medicamento.

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 5 ó 10 mg, de 1 a 3 veces al día (5-30 mg/día). La dosis debe individualizarse y adaptarse a la gravedad del cuadro patológico según la opinión del médico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las benzo / tienodiazepinas o a alguno de los excipientes.
- Miastenia gravis. Grave insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia hepática severa.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Glaucoma de ángulo estrecho, los síntomas pueden verse agravados por el efecto anticolinérgico.
- Historial de dependencia de benzodiacepinas, alcohol u otras substancias.
- NEUROVAL® CD está contraindicado en niños menores de 6 años.

Carcinogenesis:

La administración de Clotiazepam ha demostrado ausencia de teratogenia o mutagenicidad.

Reacciones Adversas:

Los efectos indeseables de las benzodiazepinas se derivan directamente de sus propiedades farmacológicas: su frecuencia aumenta con la edad y depende tanto de la dosis como de la duración del tratamiento.

Clasificación por sistema / órgano	**Efectos secundarios**
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático.	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico.	Muy raras: reacciones anafilácticas.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza[1], somnolencia[1], confusión[1], letargo[1], ataxia[1], somnolencia al despertar[1] cuando la droga es tomada a última hora de la noche, confusión en los ancianos, trastornos de memoria, cambios de comportamiento y síntomas paranoicos, marca descoordinada, temblor. Entumecimiento de extremidades o labios.
Trastornos oculares	Diplopía y alteraciones de la visión
Patologías vasculares	Vértigo[1], mareos, hipotensión, síncope, tinnitus
Patología respiratoria, torácica y mediastínica	Depresión respiratoria en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
Patologías gastrointestinales	Xerostomía[1], náuseas, vómitos, aumento del apetito, disminución del apetito, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Cambios en la función hepática, particularmente con ictericia y aumento de los valores de transaminasas
Patologías cardiacas	Taquicardia.
Patologías de la piel y los tejidos subcutáneos	Reacciones alérgicas cutáneas, eritema, urticaria, edema.
Patologías del sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Disminución del tono muscular[1], mialgia, artralgia
Patologías del aparato reproductor y la mama.	Cambios en la libido, trastornos menstruales y ovulatorios, ginecomastia
Patologías y afecciones generales relativo al sitio de administración	Astenia, malestar, edema, entumecimiento de las emociones[1] fatiga[1]

[1] estos efectos son prevalentes al inicio de la terapia.

Amnesia:
la amnesia anterógrada también puede ocurrir en dosis terapéuticas, el riesgo aumenta a dosis más altas y la amnesia generalmente aparece unas pocas horas después de la toma. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con cambios de comportamiento.

Depresión:
durante el uso de benzodiazepinas se puede desenmascarar un estado depresivo preexistente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas.
Las benzodiazepinas o compuestos similares a las benzodiazepinas pueden causar reacciones como: inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, alteración del comportamiento y otros efectos conductuales adversos. Estas reacciones pueden ser muy graves. Son más probables en niños y ancianos.

Adicción
El uso de benzodiazepinas (incluso en dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la interrupción de la terapia puede causar fenómenos de rebote o abstinencia, caracterizados por convulsiones y delirio, temblores, insomnio, ansiedad, delirio y alucinaciones. Puede ocurrir dependencia psíquica. Se ha informado de abuso de benzodiazepinas.

A veces puede aparecer sedación, de forma individual e impredecible. Este efecto, sin embargo, es poco común y generalmente transitorio. Si es necesario, se puede considerar una reducción de la dosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
La notificación de sospechas de reacciones adversas que se produzcan después de la autorización del medicamento es importante, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo de la medicina.

Precauciones y Advertencias:

Riesgos derivados del uso concomitante de opioides
El uso concomitante de NEUROVAL® CD y opioides puede causar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes (como benzodiazepinas como NEUROVAL® CD o medicamentos relacionados) con opioides deben reservarse para los pacientes en los cuales no existe alternativa terapéutica. Si se decide recetar NEUROVAL® CD junto con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración de la terapia debe ser lo más corta posible. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando aplique) para estar atento a estos síntomas.

Tolerancia
Se puede desarrollar cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas después de un uso repetido durante algunas semanas.

Adicción
El uso de benzo / tienodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica de ellas. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento: es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Una vez desarrollada la dependencia física, se acompañará la interrupción brusca del tratamiento de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolor de cabeza, dolores corporales, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves, pueden aparecer los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones.
Insomnio de rebote y ansiedad: al interrumpir el tratamiento puede ocurrir un síndrome transitorio en el que los síntomas que llevaron al tratamiento con benzodiazepinas reaparecen de forma agravada.
Puede ir acompañado de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad, inquietud o trastornos del sueño.
Debido a que el riesgo de síntomas de abstinencia o rebote es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento, se sugiere hacer una disminución gradual de la dosis.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible dependiendo dela indicación, pero no debe exceder de cuatro semanas para el insomnio y de ocho a doce semanas para la ansiedad, incluido un período de abstinencia gradual. La extensión de la terapia más allá de estos períodos no debe ocurrir sin una reevaluación de la condición clínica. Puede ser útil informar al paciente cuando se inicie el tratamiento que será de duración limitada y explicarle precisamente cómo debe disminuir progresivamente la dosis. También es importante que se informe al paciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando así la ansiedad acerca de estos síntomas en caso de que se produzcan al interrumpir el tratamiento.
Existen elementos para predecir si el clotiazepam es una benzodiazepina con una duración corta de acción, los síntomas de abstinencia pueden manifestarse dentro del rango de administración entre dosis, particularmente para dosis altas.

Amnesia
Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con mayor frecuencia varias horas después de la ingestión del fármaco y, por lo tanto, para reducir el riesgo, debe asegurarse que los pacientes puedan tener 7-8 horas de sueño ininterrumpido.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas
Cuando se usan benzodiazepinas, es conocido que ocurren reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis y cambios del comportamiento. Si esto ocurriera, se debe interrumpir el uso del medicamento. Tales reacciones son más comunes en niños y ancianos.
Cuando el tratamiento con las dosis máximas recomendadas falla o deja de producir los beneficios esperados, no se recomienda un aumento adicional de la dosis debido al riesgo de aumento de los efectos no deseados o adictivos.

Grupos específicos de pacientes
El tratamiento debe iniciarse con precaución en pacientes epilépticos.

Pacientes de edad avanzada, pacientes con trastornos orgánicos cerebrales, insuficiencia respiratoria:
Los pacientes de edad avanzada deben tomar una dosis reducida. Asimismo, se recomienda una dosis menor para pacientes con trastorno orgánico cerebral (ya que el efecto podría amplificarse) o insuficiencia respiratoria crónica (debido al riesgo de depresión respiratoria) o en una edad muy avanzada.

Insuficiencia renal
Se recomienda una pauta posológica adecuada en pacientes con trastornos renales graves. En insuficiencia renal es necesario reducir la dosis (el efecto del fármaco podría ser amplificado).

Insuficiencia hepática
Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar una encefalopatía. En insuficiencia hepática leve o moderada es necesario reducir la dosis de clotiazepam. En el caso de que ocurra una enfermedad hepática, deben establecerse medidas adecuadas como la interrupción del tratamiento (los síntomas pueden agravarse).

Insuficiencia cardiaca
En pacientes con trastornos cardíacos se recomienda un apropiado régimen posológico (la disminución de la presión es una posible reacción adversa; este síntoma podría agravarse en pacientes con problemas cardíacos).

Astenia
En pacientes con astenia, el efecto del fármaco podría amplificarse.

Niños
NEUROVAL® CD no debe utilizarse en niños menores de 6 años.
Los niños son muy sensibles a los efectos de las benzodiazepinas en el SNC. El desarrollo incompleto de las vías metabólicas puede disminuir la formación de metabolitos inactivos o hacer que el metabolismo del fármaco sea incompleto.

Las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento primario en los trastornos psicóticos.

Las benzodiazepinas no se pueden usar solas para tratar la depresión o la ansiedad asociada con la depresión (puede conducir al suicidio en estos pacientes).

Las benzodiazepinas deben usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso al alcohol o drogas.

Información importante sobre algunos de los componentes de NEUROVAL® CD
Los comprimidos contienen lactosa, por lo que los pacientes que padecen problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La sedación, la amnesia, la alteración de la concentración y de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si la duración del sueño fuera insuficiente, la probabilidad de alteración del estado de alerta puede aumentar.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
En numerosos estudios con fármacos del mismo grupo terapéutico administrados durante el primer trimestre del embarazo, se ha informado un mayor riesgo de defectos congénitos. Dado que este tipo de fármaco generalmente no se usa como medicamento de emergencia, el uso de NEUROVAL® CD durante el primer trimestre del embarazo debe ser evitado. Después de este período debe administrarse con precaución y solo si se espera un efecto terapéutico evidente.
Cuando se prescribe clotiazepam a una mujer en edad fértil, se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su médico en caso de que desee quedar embarazada o si sospecha que está embarazada, por lo que el médico puede decidir si interrumpir el tratamiento.
Si, por razones médicas, se administran altas dosis de clotiazepam al final del período embarazo o durante el parto, pueden ocurrir efectos en el recién nacido tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada debido a la acción farmacológica del fármaco.
Además, los bebés nacidos de madres que tomaron benzodiazepinas de forma crónica durante las últimas etapas del embarazo pueden desarrollar dependencia física y puede presentar síntomas de abstinencia en el período postnatal.

Lactancia:
Dado que las benzodiazepinas se excretan en la leche materna, no se recomienda su administración a las madres que están amamantando.

Interacciones:

Debe evitarse la ingesta concomitante con alcohol. El efecto sedante puede incrementarse cuando el medicamento se toma junto con el alcohol. Esto afecta negativamente la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.
Asociación con depresores del SNC: el efecto depresivo central puede potenciarse en casos de uso concomitante con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedantes, antidepresivos (tales como inhibidores de la MAO), analgésicos, opioides, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

Opioides:
El uso concomitante de fármacos sedantes (benzodiazepinas como NEUROVAL® CD o fármacos relacionados) con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a los efectos aditivos de la depresión del SNC. La dosis y la duración de la terapia concomitante debe ser limitada. También puede existir un aumento de euforia que conduce a un aumento de la dependencia psíquica.

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (especialmente el citocromo P450) pueden aumentar la actividad de las benzodiazepinas. En menor medida, esto también se aplica a benzodiazepinas que se metabolizan únicamente por conjugación.
El aclaramiento metabólico de clotiazepam no se ve afectado significativamente por la ingesta concomitante con anticonceptivos orales, cimetidina o isoniazida.
La teofilina es un antagonista de las benzodiazepinas.

Sobredosificación:

La experiencia de sobredosis de clotiazepam en humanos es limitada.

Síntomas:
En casos menos graves: somnolencia, confusión, letargo.
En casos graves: ataxia, hipotonía, hipotensión, dificultad para respirar, raramente coma y muy raramente la muerte.

Tratamiento:
El tratamiento es sintomático, se recomienda inducir el vómito en el plazo de una hora (si el paciente está consciente) o realizar un lavado gástrico con protección de las vías respiratorias (si el paciente no está consciente) y/o administrar carbón activado (para reducir la absorción gástrica si no se observa mejora con el vaciado del estómago).

Antídoto:
El Flumazenil está indicado en caso de intoxicación grave con coma y/o insuficiencia respiratoria. La dosis IV inicial recomendada es de 0,3 mg. Si no se alcanza el grado de conciencia requerido en 60 segundos, se pueden administrar más inyecciones hasta que se reanude el estado de conciencia del paciente o hasta un máximo de 2 mg. Si flumazenil se usa nuevamente en un paciente que ya se ha tratado con este fármaco por una sobredosis de fármaco no especificada, el efecto sedante y anticonvulsivo puede modificarse o retrasarse. El uso concomitante de fármacos tricíclicos o de otros medicamentos puede causar convulsiones, así como anomalías en el ECG (como un aumento del QRS o del intervalo QT) son las principales contraindicaciones para el uso de flumazenil.
La intoxicación combinada con la ingestión de alcohol u otras drogas o en el caso de enfermedades preexistentes, requiere hospitalización inmediata ya que la vida podría estar en riesgo. Por lo tanto, las funciones respiratorias y cardiovasculares deben controlarse en una unidad de cuidados intensivos.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

NEURUM CÁPSULAS

Antiepiléptico



Bibliografia:

Ficha técnica publicada por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html Revisión: 02/11/22

Descripcion:

NEURUM contiene preabalina, un anlagésico neuroléptico, antiepiléptico

Composición:

Cada cápsula contiene:
Pregabalina 50 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Neurum 50 mg: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16
El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico [ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico].

Mecanismo de acción:
La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína 2-) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia clínica y seguridad:
Dolor neuropático:
Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.
La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.
En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.
En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los

pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes conplacebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.
En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

Epilepsia:
Tratamiento complementario:
La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.
Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

Población pediátrica:
No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (n = 65) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial, y dos estudios de seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración en 54 y 431 pacientes pediátricos, respectivamente, de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia.
En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40.6% de los pacientes tratados con pregabalina 10 mg/kg/día (p=0,0068 en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con pregabalina 2,5 mg/kg/día (p=0,2600 en comparación con placebo) y el 22.6% de aquellos que recibieron placebo.
En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de pregabalina, 14 mg/kg/día de pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo. Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo (p = 0,0223); pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas en sujetos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (PGTC), 219 sujetos (de 5 a 65 años de edad, de los cuales 66 tenían entre 5 y 16 años de edad) recibieron pregabalina 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día de (máximo 600 mg/día) o placebo como tratamiento complementario. El porcentaje de sujetos con al menos una reducción del 50% en la tasa de convulsiones PGTC fue del 41,3%, 38,9% y 41,7% para pregabalina 5 mg/kg/día, pregabalina 10 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados):
Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada DVD. Pregabalina no demostró no inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

Trastorno de ansiedad generalizada:
La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.
En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).
En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.
En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación

con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo.
Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

Propiedades farmacocinéticas:
Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

Absorción:
La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es ≥ 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución:
En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:
La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación:
La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.
Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

Linealidad/No linealidad:
La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (< 20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Sexo:
Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración renal:
El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis.

Alteración hepática:
No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Población pediátrica
En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.
En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.
Los parámetros de Cmax y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg.
La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más.
El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.
No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad.

Pacientes de edad avanzada:
El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad.

Madres lactantes:
Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas
son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada. La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.
Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.
En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.
Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

Indicaciones:

Pregabalina esta indicada en el tratamiento de:
Tratamiento del dolor neuropático en adultos, terapia adyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Manejo del síndrome de fibromialgia.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Posología y Administración:

Posología:
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático:
El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Trastornos de ansiedad generalizada:
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Fibromialgia:
El rango de dosis es de 300 a 450 mg al día. La dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg al día). La dosis se puede aumentar después de evaluar su eficacia y tolerabilidad a 300 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. En pacientes que no experimentaron suficientes beneficios con 300 mg al día se puede aumentar a 450 mg al día, dividiendo su administración en 3 tomas. También se estudio con 600 mg al día, pero no se observo un beneficio adicional a esta dosis y tampoco fue muy bien tolerada. Y en vista a las reacciones adversas que se pueden producir por esta dosis, no se recomienda una dosis mayor a 450 mg al día.

Terapia coadyuvante en cuadros epilépticos con crisis convulsivas parciales, con o sin generalización

secundaria:
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina:
De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Insuficiencia renal:
La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

Acr (ml/min) = [1,23 x [140 – edad (años)] x peso (Kg)] (x 0,85 si se trata de una mujer)
Creatinina sérica (µmol / l)

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal:

Clearance de creatinina (Acr) (ml/min)	Dosis diaria de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
>60	150	600	DVD o TVD
>30 - <60	75	300	DVD o TVD
>15 - <30	25 – 50	150	UVD o DVD
<15	25	75	
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día
DVD = Dos veces al día
UVD = Una vez al día

*La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados
+La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neurum en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). No se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:
Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Forma de administración:
Neurum se puede tomar con o sin alimentos.
Neurum se administra únicamente por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.
A continuación se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.
En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.
Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas de pregabalina: Clasificación por órganos y sistemas:

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad
Raras: Angioedema, reacción alérgica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes: Aumento del apetito.
Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido disminuida
Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo,

estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras: Desinhibición, comportamientos suicidas, pensamientos suicidas
Frecuencia no conocida: Drogodependencia

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea
Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.
Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general.
Raras: Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:
Frecuentes: Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.
Raras: Perdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: Vértigo
Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:
Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca congestiva.
Raras: Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.
Raras: Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta.
Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca
Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.
Raras: Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia.

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas (Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST)).
Raras: Ictericia.
Muy raras: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito.
Raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, sudor frío.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuentes:Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.
Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.
Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria.
Raras: Insuficiencia renal, oliguria, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Frecuentes: Disfunción eréctil.
Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.
Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco frecuentes: Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: Aumento de peso.
Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.
Raras: Recuento disminuido de leucocitos.

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.
Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Población pediátrica:
El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

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.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes diabéticos:
De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vias respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y

vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda).

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental:
El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo, se han notificado, durante el periodo poscomercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión:
En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.
Durante el periodo poscomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal:
Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante:
No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Insuficiencia cardíaca congestiva:
Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:
En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p. ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Depresión respiratoria:
Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.
Pacientes con factores de riesgo respiratorio que usan gabapentina o pregabalina pueden sufrir graves dificultades respiratorios. Estre estos factores se incluye el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, y trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto.

Pensamientos y comportamientos suicidas:
Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo.
Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas

en pacientes tratados con pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con pregabalina.
Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso concomitante con opioides:
Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:
Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente. Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Síntomas de retirada:
Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.
Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.
Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Encefalopatía:
Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
El uso de Neurum en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Intolerancia a la lactosa:
Neurum contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp

(insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio:
Neurum contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS:
La influencia de Neurum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Neurum puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo:
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.
Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la pregabalina atraviese la placenta humana.

Malformaciones congénitas graves:
Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %).
El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]).
Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos.
Neurum no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia:
Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.
En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.
Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Interacciones:

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población:
En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol:
La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado estacionario de ninguna de estas sustancias.

Medicamentos que influyen en el sistema nervioso central:
La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam.
Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes en tratamiento con pregabalina y opioides y/u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC). Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada:
No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Sobredosificación:

Durante la experiencia poscomercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.
También se han notificado crisis epilépticas.
En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.
El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

NEURUM COMPRIMIDOS

Antiepiléptico



Bibliografia:

Ficha técnica Pregabalina cápsulas duras publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Fecha de revisión 25 de agosto 2022.

Descripcion:

NEURUM contiene preabalina, un anlagésico neuroléptico, antiepiléptico

Composición:

Cada comprimido ranurado contiene:
Pregabalina 75 ó 150 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Neurum 75 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados
Neurum 150 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16
El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico [ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico].

Mecanismo de acción:
La pregabalina se une a una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia clínica y seguridad:
Dolor neuropático:
Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

Epilepsia:
Tratamiento complementario:
La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.
Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

Población pediátrica:
No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (n = 65) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial, y dos estudios de seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración en 54 y 431 pacientes pediátricos, respectivamente, de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia.

En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40.6% de los pacientes tratados con pregabalina 10 mg/kg/día (p=0,0068 en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con pregabalina 2,5 mg/kg/día (p=0,2600 en comparación con placebo) y el 22.6% de aquellos que recibieron placebo.

En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de pregabalina, 14 mg/kg/día de pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo.

Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo (p = 0,0223); pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas en sujetos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (PGTC), 219 sujetos (de 5 a 65 años de edad, de los cuales 66 tenían entre 5 y 16 años de edad) recibieron pregabalina 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día de (máximo 600 mg/día) o placebo como tratamiento complementario. El porcentaje de sujetos con al menos una reducción del 50% en la tasa de convulsiones PGTC fue del 41,3%, 38,9% y 41,7% para pregabalina 5 mg/kg/día, pregabalina 10 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados):
Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada DVD. Pregabalina no demostró no inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

Trastorno de ansiedad generalizada:
La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.
En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo.

Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

Propiedades farmacocinéticas:
Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

Absorción:
La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es mayor o igual a 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución:
En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:
La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación:
La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

Linealidad/No linealidad:
La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (< 20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización

rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Sexo:
Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración renal:
El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver Tabla 1).

Alteración hepática:
No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Población pediátrica:
En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.

En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.

Los parámetros de Cmax y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg.

La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad.

Pacientes de edad avanzada:
El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver Tabla 1).

Madres lactantes:
Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.
Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

Indicaciones:

Dolor neuropático en adultos:
Pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia:
Pregabalina está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años.

Trastorno de ansiedad generalizada:
Pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia:
Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.

Posología y Administración:

Posología:
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático:
El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia:
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de ansiedad generalizada:
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Fibromialgia:
El rango de dosis es de 300 a 450 mg al día. La dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg al día). La dosis se puede aumentar después de evaluar su eficacia y tolerabilidad a 300 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. En pacientes que no experimentaron suficientes beneficios con 300 mg al día se puede aumentar a 450 mg al día, dividiendo su administración en 3 tomas. También se estudió con 600 mg al día, pero no se observó un beneficio adicional a esta dosis y tampoco fue muy bien tolerada. Y en vista a las reacciones adversas que se pueden producir por esta dosis no se recomienda una dosis mayor a 450 mg al día.
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina:
De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Insuficiencia renal:
La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

Acr (ml/min) = [1,23 x [140 – edad (años)] x peso(kg)] (x 0,85 si se trata de una mujer)

Creatinina sérica (umol/l)

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1: Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Clearance de creatinina (Acr) (mL/min)	**Dosis diaria depregabalina***		**Posología**
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥60	150	600	DVD o TVD
≥30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥15 - < 30	25-50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día
DVD = Dos veces al día
UVD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados
+ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neurum en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Los datos actualmente disponibles están descritos, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:
Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Forma de administración:
Neurum se puede tomar con o sin alimentos.
Neurum se administra únicamente por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el inicio de este folleto.

Reacciones Adversas:

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas

con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

A continuación se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas de pregabalina: Clasificación por órganos y sistemas:

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: *Hipersensibilidad*
Raras: *Angioedema, reacción alérgica*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes: Aumento del apetito.
Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido disminuida
Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, *agresión*, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras: Desinhibición, comportamientos suicidas, pensamientos suicidas
Frecuencia no conocida: *Drogodependencia*

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea
Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.
Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, *pérdida de conciencia*, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, *deterioro mental*, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, *malestar general.*
Raras: *Convulsiones*, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:
Frecuentes: Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.
Raras: *Perdida de la visión, queratitis*, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis,

estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: Vértigo
Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:
Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, *insuficiencia cardiaca congestiva.*
Raras: *Prolongación del intervalo QT*, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.
Raras: *Edema pulmonar,* sensación de opresión en la garganta.
Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Vómitos, *náuseas*, estreñimiento, *diarrea*, flatulencia, distensión abdominal, boca seca
Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.
Raras: Ascitis, pancreatitis, *lengua hinchada*, disfagia.

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas (Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST)).
Raras: Ictericia.
Muy raras: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, *prurito.*
Raras: *Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson*, sudor frío.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuentes:Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.
Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.
Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria.
Raras: Insuficiencia renal, oliguria, *retención urinaria.*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Frecuentes: Disfunción eréctil.
Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.
Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, *ginecomastia.*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco frecuentes: Edema generalizado, *edema facial*, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: Aumento de peso.
Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.
Raras: Recuento disminuido de leucocitos.

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Población pediátrica:
El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

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.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes diabéticos:
De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vias respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda).

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental:
El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo poscomercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión:
En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo poscomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal:
Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante:
No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Insuficiencia cardíaca congestiva:
Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:
En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Depresión respiratoria:
Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Pensamientos y comportamientos suicidas:
Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo. Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con pregabalina.

Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso concomitante con opioides:
Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los

opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:
Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente.

Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Síntomas de retirada:
Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Encefalopatía:
Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Intolerancia a la lactosa:
Neurum contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Neurum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Neurum puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo:
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la pregabalina atraviese la placenta humana.

Malformaciones congénitas graves:
Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %).

El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]).

Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos.

Neurum no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia:
Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.
En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Interacciones:

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población:
En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantesdesde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol:
La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado estacionario de ninguna de estas sustancias.

Medicamentos que influyen en el sistema nervioso central:
La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam.
Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria, coma y muerte

en pacientes en tratamiento con pregabalina y opioides y/u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC). Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada:
No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) advierte que los pacientes con factores de riesgo respiratorio que usan gabapentina o pregabalina pueden sufrir graves dificultades respiratorias. Entre estos factores se incluyen el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, y trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto.

Sobredosificación:

Durante la experiencia poscomercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.
También se han notificado crisis epilépticas.
En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.
El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver Tabla 1).

NICODROPS

Lágrimas descongestionantes



Descripcion:

NICO DROPS contiene nafazolina, hipromelosa y dextran-70, lágrimas descongestionantes

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,025 g
Dextran 70: 100 g
Hipromelosa: 0,300 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Nafazolina es una imidazolina agonista alfa adrenérgico, usado como descongestionante ocular y nasal.

Es un vasocontrictor ocular que contrae el sistema vascular de la conjuntiva. Se presume que este efecto es debido a la estimulación directa de la droga sobre los receptores alfa adrenérgicos en las arteriolas de la conjuntiva, resultando una disminución de la congestión conjuntival.

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores.

Está indicado en todas las condiciones en que se desee un alivio de la irritación, ardor, prurito y/o congestión ocular, por ejemplo: polvo, humo, smog, exposición solar, viento, lentes de contacto, alergias, resfrios o natación.

Posología y Administración:

Dosis según prescripción médica.

Dosis usual: Instilar 1 a 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado (s) 3 a 4 veces al día, o con menor frecuencia, de acuerdo a como se presentan los síntomas. El tratamiento no debe superar los 4 días salvo indicación médica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. No utilizar en presencia de glaucoma de ángulo estrecho. En niños menores de 2 años no se aconseja su uso.

Reacciones Adversas:

Es muy bien tolerado.
Se ha reportado dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular, irritación local pasajera.
Pueden presentarse ocasionalmente efectos sistémicos tales como hipertensión, irregularidades cardiacas, hiperglicemia.

Precauciones y Advertencias:

Solo para uso oftálmico tópico.
Usar con precaución en pacientes con anormalidades cardiovasculares, hipertensión, diabetes o hipertiroidismo.
Nafazolina puede producir midriasis cuando se aplica sobre la conjuntiva, pero este efecto usualmente es mínimo con las concentraciones usadas como descongestionante ocular.
El uso en lactantes y niños puede causar depresión del SNC, coma y una marcada disminución de la temperatura corporal.
Utilizar con precaución durante el embarazo y lactancia.
Si la irritación y/o enrojecimiento se mantiene o aumenta, se debe discontinuar su uso y consultar al médico.

Se recomienda retirar los lentes de contacto antes de su uso.

El sobreuso de este producto o de otro vasocontrictor puede producir incremento del rojo del ojo.
Para no contaminar la solución evítese el contacto directo del gotario con las zonas afectadas.
En caso de ingestión accidental, buscar asistencia médica.
Después de su uso tapar inmediatamente. Si la solución cambia de color, o se torna turbia, no utilizar. No utilizar el contenido después de un mes de abierto el frasco.

Interacciones:

Los pacientes que se encuentran bajo inhibidores de la MAO pueden experimentar una crisis de hipertensión si se les adminsitra una droga simpaticomimética.

Sobredosificación:

No se han reportado casos de sobredosificación con este producto.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25° C, protegido de la luz.

NICOL

Anticonceptivo oral



Bibliografia:

Ficha técnica producto Dienogest/Etinilestradiol 2 mg/ 0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG, agosto 2017. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea] < http://www.aemps.gob.es/ > [consulta: 24/10/2018].

Descripcion:

Nicol es un anticonceptivo hormonal con efecto antiandrogénico que contiene etinilestradiol como estrógeno y dienogest como progestágeno.

Composición:

Cada comprimido activo recubierto de color blanco contiene:
Dienogest 2,00 mg
Etinilestradiol 0,03 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido placebo recubierto de color verde contiene:
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital: combinación fija de progestágenos y estrógenos. Código ATC: G03AA16.
Nicol es un AHCs con efecto antiandrogénico que contiene etinilestradiol como estrógeno y dienogest como progestágeno.

Mecanismo de acción:
El efecto anticonceptivo de Nicol se basa en la interacción de varios factores, siendo los más importantes que se observan la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.
Dienogest es un derivado de la 19-nortestosterona que tiene una afinidad in vitro por el receptor de progesterona 10-30 veces menor que la de otros progestágenos sintéticos. Dienogest no tiene efecto androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide significativo in vivo.
Administrado solo, dienogest inhibe la ovulación a una dosis de 1 mg/día.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal.
Tratamiento del acné moderadamente severo, el cual es refractario a tratamiento local en mujeres en las cuales la administración de anticonceptivos orales no está contraindicada
La decisión de prescribir Nicol debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Nicol el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs).

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Posología y Administración:

Forma de administración:
Vía oral
Posología:
Como tomar Nicol: Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Cada blíster posterior debe empezarse el día después del último comprimido del blíster anterior. Éste sangrado suele iniciarse el día 2-3 días después de haber empezado a tomar los comprimidos de placebo y puede que no haya terminado antes de haber empezado el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha notificado mejorías posteriores tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes situaciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AHCs, su utilización deberá suspenderse inmediatamente.
• Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
• Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
• Pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia con hipertrigliceridemia severa
• Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de función hepática no se han normalizado (incluyendo síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, trastornos del flujo biliar)
• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
• Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas);
• Sangrado vaginal no diagnosticado
• Insuficiencia renal severa o trastorno renal agudo
• Amenorrea no explicada
• Cirugía programada (por lo menos cuatro semanas de anticipación) y durante un periodo de inmovilización (por ejemplo, después de accidentes)
• Trastornos sensoriales agudos, por ejemplo, trastornos visuales o auditivos
• Aumento de ataques epilépticos
• Embarazo
• Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Carcinogenesis:

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de reacciones adversas durante la utilización de 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol como anticonceptivo oral en estudios clínicos (N=4.942) se resumen en la siguiente tabla.
Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad en:
Frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes": ≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Las reacciones adversas adicionales han aparecido solamente en estudios post-comercialización con una frecuencia que no puede estimarse y se incluyen en la categoría "No conocida".

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales	Salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Liomioma uterino, lipoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Virilización	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo	Depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad	Cambios del estado de ánimo, disminución o aumento de la líbido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, migraña	Accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva repentina, tinitus, vértigo, deterioro de la audición	
Trastornos cardiacos				

			Trastornos cardiovasculares, taquicardia	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial,embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ostostática, sofocos, varices, trastornoss venosos, dolor en las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea	Gastritis, enteritis, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, exantema cutáneo, prurito	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones cutáneas, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario	Sangrados por privación irregulares, sangrados intermenstruales, aumento del tamaño de las mamas, edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico	Displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación	Secreción mamaria
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Mama supernumeraria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	Dolor en el pecho, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad	Retención de líquidos
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (versión 18.1). No se enumeran los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero deben también tenerse en cuenta.

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.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Precauciones y Advertencias:

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Nicol está contraindicado durante el embarazo.
Si se produce un embarazo durante la utilización de Nicol, se debe retirar el medicamento inmediatamente.
Estudios epidemiológicos a gran escala no han revelado ni un incremento del riesgo de defectos de nacimiento en los niños nacidos de mujeres que utilizaban AHCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AHCs se toman de forma inadvertida durante el embarazo.

Lactancia:
La lactancia puede verse afectada por los AHCs, ya que éstos pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Durante la utilización de AHCs pueden excretarse en la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por lo tanto, se recomienda no usar Nicol sino hasta acabar la lactancia.

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Interacciones:

Mayores antecedentes en documento PDF adjunto.

Sobredosificación:

La toxicidad oral aguda de etinilestradiol y dienogest es muy baja. Si por ejemplo, un niño tomara varios comprimidos de Nicol a la vez, es improbable que hubiera síntomas de toxicidad.
Los síntomas que es probable que aparezcan en este caso son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, mareos, tensión en las mamas y, en chicas jóvenes, un sangrado vaginal leve. En general no es necesario un tratamiento especial; si es necesario, el tratamiento deberá ser de apoyo. En raras ocasiones puede ser necesario el monitoreo del balance electrolítico, de agua, y de la función hepática.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase y mantener en su envase original.

NICOTEARS

Lágrimas artificiales



Descripcion:

NICOTEARS contiene Hipromelosa / Dextran-70, que cumplen con la función de reemplazar y reforzar a la lágrima natural

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Dextran 70 0.100 g
Hipromelosa 0.300 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 20 mL

Propiedades Farmacológicas:

NICOTEARS es una solución estéril, isotónica que contiene dos polímeros solubles en agua, hipromelosa y dextran, cuya combinación en un vehículo acuoso tiene efectos lubricantes y emolientes de la córnea.

NICOTEARS presenta tensión superficial y viscosidad similares a la de las lágrimas, y es capaz de aumentar el tiempo de permanencia de la película lagrimal, tiempo que esta disminuido en condiciones de xeroftalmia.

MECANISMO DE ACCIÓN

NICOTEARS facilita la humectación y lubricación de la conjuntiva y de la córnea por medio de la estabilización y el engrosamiento de la película lagrimal.

FARMACOCINÉTICA

Pese a que no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto, cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

Indicaciones:

NICOTEARS está indicado como lubricante y humectante del ojo en el tratamiento sintomático del síndrome de ojo seco.

También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto; en Keratitis por exposición a agente irritantes; en sensibilidad corneal disminuida; quemaduras; fotofobia; hiperemia conjuntival y en general en

erosiones e irritaciones corneales y/o conjuntivales recurrentes.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis usual solución oftálmica: 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas.

Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Reacciones Adversas:

En general las reacciones adversas son leves y pasajeras.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento son visión borrosa, molestias (ardor y/o escozor), hiperemia o prurito ocular y sensación de cuerpo extraño.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser instruidos de buscar consejo médico y suspender el tratamiento si experimentan dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento persistente o irritación en los ojos, o si sus molestias empeoran o persisten más de 3 días.

No aplicar con lentes de contacto de uso permanente.

OTRAS RECOMENDACIONES

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso. Evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos, en que los gotarios de esos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Mantenga este producto alejado del alcance de los niños.

Si el paciente desarrolla una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, debe acudir al médico para evaluar la continuidad del tratamiento. Si va a someterse a una cirugía ocular, el paciente debe informar al oftalmólogo sobre el uso de este colirio antes de la intervención.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren por lo menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

No se dispone de experiencia respecto de la seguridad de este producto durante el embarazo y la lactancia; se debe tomar en consideración que hipromelosa y dextran 70 poseen una absorción baja en cornea y conjuntiva.

Interacciones:

No se han notificado interacciones medicamentosas tras la administración conjunta de NICOTEARS con otros medicamentos.

Sobredosificación:

No se ha descrito cuadros de sobredosificación con este preparado ni por aplicación oftálmica excesiva ni por ingesta accidental del preparado.

En caso de ocurrir una sobredosificación, por precaución, los pacientes deben ser instruidos para que concurran a un centro asistencial portando el envase de este medicamento, para implementar los cuidados generales necesarios.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE PRODUCTO A OTRA PERSONA.

NICOTEARS GEL

Sustituto de las lágrimas



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto español para Carbomer. Abril 2003.
2. Folleto información al profesional producto Carbomer. UK. Diciembre 2008.

Descripcion:

NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos.

Composición:

Cada 1 gramo de gel oftálmico contiene:
Carbomero 940 1,5 mg
Manitol 46 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de gel oftálmico contienen:
Carbomero 940 0,150 g
Manitol 4,600 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo de 5 gr

Propiedades Farmacológicas:

CLASIFICACION TERAPEUTICA: SUSTITUTO DE LAS LÁGRIMAS.
FORMA FARMACEUTICA: GEL OFTÁLMICO
DESCRIPCIÓN:
NICOTEARS gel es una solución estéril, isotónica sin principios activos que en su formulación contiene Carbómero 940, un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal. Debido a sus propiedades físicas, el gel ocular se une al agua y forma una película humectante y lubricante translúcida en la superficie del ojo. La estructura del gel se rompe por las sales contenidas en el flujo lagrimal y se produce la humectación.
NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos. Estabiliza y adelgaza la lágrima precorneal y prolonga el tiempo de rompimiento del film de lágrimas, el cual generalmente es acelerado en pacientes con sequedad en los ojos.
NICOTEARS gel previene el daño en la córnea en pacientes con Keratoconjuntivitis o durante procedimientos de gonioscopía. También se usa para humectar lentes de contacto duros.
NICOTEARS gel reduce los signos y síntomas resultantes de síndromes del ojo moderado a severos tales como hiperemia conjuntival, exudación, quemaduras y sensación de cuerpo extraño.

MODO DE ACCIÓN
NICOTEARS gel no contiene principios activos que en su formulación contiene un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal.
Después de la instilación local se extiende rápidamente en la conjuntiva y la córnea formando una película lubricante de prolongado tiempo de contacto.

FARMACOCINÉTICA
No se dispone de estudios farmacocinéticos controlados en humanos ni en animales. Sin embargo, la absorción o acumulación en los tejidos oculares pueden presumiblemente excluirse debido al elevado peso molecular del carbómero. Los estudios clínicos realizados con un producto esencialmente similar han demostrado que el tiempo de permanencia ocular puede estimarse en unos 90 minutos aproximadamente.

Indicaciones:

Alivio del resecamiento de los ojos, debido a agentes ambientales como el viento, humo de cigarrillo, polución y radiación solar, o también por condiciones fisiológicas que se manifiestan en forma de un déficit de producción de lágrimas. También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto duros; Keratitis por exposición, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en irritaciones corneales superiores.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica
Dosis Usual solución oftálmica:
1 a 2 gotas en cada ojo 3 a 4 veces al día en general es suficiente para aliviar los síntomas asociados con un síndrome severo o moderado de ojo seco.
En algunos pacientes se puede requerir doblar la dosis para obtener resultados óptimos.
Generalmente, se debería consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a carbómero (ácido poliacrílico) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Reacciones Adversas:

En raros casos puede producirse irritación ocular debido al conservante. En casos aislados pueden observarse reacciones de intolerancia a alguno de los componentes de la especialidad. Se han observado reacciones adversas como quemazón, enrojecimiento de los ojos, párpados pegajosos, conjuntivitis palpebral papilar gigante, punteado corneal, episcleritis, visión borrosa, picazón, molestias.

Precauciones y Advertencias:

Deben quitarse las lentes de contacto antes de la administración y pueden colocarse nuevamente 30 minutos después de la instilación de NICOTEARS. Cualquier medicamento ocular concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.
No se han efectuado estudios específicos con NICOTEARS en niños. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento y consultar a un oftalmólogo.
No se debe tocar la punta del gotario con la superficie del ojo, ya que se puede contaminar el gel. No usar con lentes de contacto suaves. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y Lactancia:

No hay experiencia sobre la seguridad de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia. Aunque los datos preclínicos indiquen que el riesgo que conlleva el uso en humanos de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia es muy bajo, la administración durante el embarazo y la lactancia no se recomienda, salvo por razones imperiosas.

Interacciones:

No se conocen. NICOTEARS puede prolongar el tiempo de contacto de los productos oftalmológicos aplicados por vía tópica. Cualquier medicación oftalmológica concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.

Sobredosificación:

Cualquier sobredosificación ocular o ingesta oral que pudiera producirse carece de relevancia clínica. Sin embargo, debe tenerse cuidado en administrar pequeñas gotas a fin de evitar que se peguen los párpados.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños. Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de un mes después de la apertura del frasco.

NIRVAN

Hipnótico no benzodiazepínico



Descripcion:

NIRVAN contiene eszopiclona, un hipnótico no benzodiazepínico.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Eszopiclona 2 mg
Excipientes c.s.

Eszopiclona 3 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

NIRVAN 2 mg: Envase con 40 comprimidos recubiertos
NIRVAN 3 mg: Envase con 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Eszopiclona es un agente hipnótico no benzodiacepínico indicado para el tratamiento del insomnio. Eszopiclona es el S(+)-enantiómero de la mezcla racémica de zopiclona. Eszopiclona no tiene relación estructural con las pirazolopirimidinas, imidazopiridinas, benzodiacepinas, barbitúricos u otros fármacos con propiedades hipnóticas.

Eszopiclona es más activo y 50 veces más afín por el receptor de benzodiacepinas, en comparación al enantiómero R(-)-zopiclona. Eszopiclona es el responsable de la mayor parte de la actividad farmacológica de la mezcla racémica de zopiclona.

Eszopiclona parece tener un tiempo de acción corto, lo que puede minimizar o prevenir los efectos no deseados residuales del uso de hipnóticos; así como poseer una menor incidencia de efectos anticolinérgicos, lo que representaría una ventaja comparativa con la mezcla racémica de zopiclona.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el mecanismo de acción exacto de eszopiclona es desconocido, se cree que sus efectos son el resultado de la interacción con el ácido gamma aminobutírico (GABA) en el complejo del receptor GABA-A, o por una interacción alostérica en el receptor de benzodiacepinas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Eszopiclona se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente dentro de 1 hora tras la administración oral. No existen datos específicos acerca de la biodisponibilidad de eszopiclona, sin embargo se puede hacer referencia a la biodisponibilidad de la mezcla racémica de zopiclona la

que posee una biodisponibilidad del 75%.

La administración junto con comidas ricas en grasas da lugar a una reducción del 21% en la concentración máxima promedio (Cmax) y un retraso de aproximadamente 1 hora en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (Tmax). El área bajo la curva y el tiempo de vida media se mantiene sin cambios. El inicio de acción puede ser más lento si se toma eszopiclona con, o poco después de, una comida rica en grasas.

Distribución:
Eszopiclona se une débilmente a las proteínas plasmáticas (52-59%). La gran fracción libre sugiere que eszopiclona no debe verse afectada por las interacciones fármaco-fármaco causadas por la unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo:
Eszopiclona se metaboliza principalmente por oxidación y desmetilación. En base a los datos in vitro, el citocromo P450 2E1 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de eszopiclona, sin embargo, el potencial inhibitorio de eszopiclona sobre las enzimas del citocromo P450 no fue aparente en hepatocitos humanos.

Producto del metabolismo de eszopiclona se han descrito los siguientes metabolitos; el (S)-zopiclona-N-óxido y el (S)-N-desmetilzopiclona.

Posee un tiempo de vida media de 5 a 6 horas. En pacientes geriátricos el tiempo de vida media puede incrementarse a 9 horas.

Excreción:
Datos específicos para eszopiclona no están disponibles. Sin embargo se sabe que hasta el 75% de una dosis oral de la mezcla racémica de zopiclona se excreta en la orina, principalmente como metabolitos. Un perfil de excreción similar se esperaría para eszopiclona. Menos del 10% de la dosis de eszopiclona administrada por vía oral se excreta en la orina como fármaco original.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género
La farmacocinética de la eszopiclona no muestra diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Efecto de la raza
Aparentemente, la farmacocinética de eszopiclona no se ve afectada por la raza.

Efecto de la edad
Comparados con pacientes jóvenes, los sujetos mayores de 65 años experimentan un aumento del 41% en el área bajo la curva y un ligero aumento en el tiempo de vida media (aproximadamente 9 horas). La concentración máxima se mantiene sin cambios. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada la dosis inicial de eszopiclona debe reducirse a 1 mg y la dosis de mantención no debe superar los 2 mg.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de eszopiclona se evaluó en voluntarios sanos y en 8 pacientes con leve, moderada y severa enfermedad hepática. El área bajo la curva se incrementó dos veces en pacientes con enfermedad grave en comparación con los voluntarios sanos. Cmax y Tmax se mantuvieron sin cambios. La dosis de eszopiclona no debe incrementarse por encima de los 2 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Eszopiclona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro de la función renal:
La farmacocinética de eszopiclona se estudio en 24 pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. El área bajo la curva y la Cmax no mostraron variaciones significativas en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis pacientes con insuficiencia renal, ya que menos del 10% de la dosis administrada por vía oral de eszopiclona se excreta en la orina como fármaco inalterado.

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento del insomnio temporal o crónico.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis usual adultos:
La dosis de eszopiclona debe ser individualizada. La dosis inicial recomendada para la mayoría de adultos no ancianos es de 2 mg inmediatamente antes de acostarse. La dosificación puede incrementarse a 3 mg si es clínicamente indicado.

La dosis inicial recomendada de eszopiclona en pacientes de edad avanzada es de 1 mg inmediatamente antes de acostarse. En estos pacientes, la dosis puede incrementarse a 2 mg si está clínicamente indicado.

Poblaciones especiales
En pacientes con insuficiencia hepática grave la dosis inicial de eszopiclona debe ser de 1 mg.

Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, la dosis inicial de eszopiclona no debe exceder de 1 mg, si es necesario, la dosis se puede incrementar a 2 mg.

Contraindicaciones:

No usar en pacientes con hipersensibilidad a la eszopiclona o a cualquier componente de la formulación.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
En un estudio de carcinogénesis en ratas Sprague-Dawley en el que eszopiclona se administró por vía oral, no se observó aumento en el número de tumores; considerando que los niveles plasmáticos de eszopiclona alcanzados con la máxima dosis utilizada durante el estudio (16 mg/kg/día) representa 80 (en mujeres) y 20 (en varones) veces la dosis máxima recomendada en humanos.

En un estudio de carcinogénesis en ratas Sprague-Dawley en el que se administró la mezcla racémica de zopiclona en la dieta, y en el que los niveles plasmáticos de eszopiclona fueron mayores que los alcanzados en el estudio mencionado anteriormente, se observó un aumento en los tumores en la glándula mamaria en ratas hembras y un aumento de los tumores en la glándula tiroides, adenomas y carcinomas de células foliculares en ratas macho, con dosis de 100 mg/kg día. A esta dosis los niveles plasmáticos de eszopiclona corresponden a 150 (hembras) y 70 (machos) veces la dosis máxima recomendada en humanos. El mecanismo por el cual aumentan los tumores mamarios se desconoce; mientras que el aumento de los tumores de la tiroides se cree que es debido a un aumento en los niveles de TSH, secundario a un aumento del metabolismo de las hormonas tiroideas circulantes; este mecanismo no se considera relevante en humanos.

En un estudio de carcinogénesis en ratones B6C3F1, a los cuales se les administró la mezcla racémica de zopiclona en la dieta, se vio un aumento en los carcinomas pulmonares y adenomas en hembras y un aumento de fibromas y sarcomas en machos con dosis mayores a 100 mg/kg/día (equivalente a 8 (hembras) y 20 (varones) veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones CD-1 qué recibieron eszopiclona en dosis de hasta 100 mg/kg/día por sonda oral, sin llegar a una dosis máxima tolerada, por lo que era inadecuado para la evaluación global del potencial carcinogénico, no se vio aumento en los tumores pulmonares o de la piel a dosis que representan 90 veces la dosis máxima recomendada en humanos.
Eszopiclona no aumentó los tumores en un bioensayo en ratones transgénicos p53 en dosis orales de hasta 300

mg/kg/día.

Mutagénesis:
Eszopiclona dio positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas en el linfoma de ratón y produjo una respuesta errónea en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino. No fue mutagénico o clastogénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en el ensayo de síntesis no programada de ADN, o en el ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea de ratón.

(S)-N-desmetil zopiclona, un metabolito de la eszopiclona, dio positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y en linfocitos humanos. Dio negativo en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en un estudio in-vitro de aductos de ADN y, en el ensayo in vivo de aberración cromosómica en médula ósea y ensayo de micronúcleos ratones.

Deterioro de la fertilidad:
En los estudios realizados eszopiclona disminuyó la fertilidad; en los animales de estudio no se registró ningún embarazo cuando ambos animales, macho y hembra, fueron tratados con la dosis más alta, 5 mg/kg (16 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Otros efectos incluyen aumento de las pérdidas pre-implantación, anomalías en los ciclos de estro y disminución en el recuento y la motilidad de espermios con aumento en el número de espermatozoides morfológicamente anormales.

Reacciones Adversas:

Los principales eventos observados producto de la administración de eszopiclona se enumeran en orden decreciente de frecuencia según las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son aquellos que se reportaron en por lo menos el 1% pacientes; eventos adversos infrecuentes son las que se produjeron en menos del 1% de los pacientes, pero en al menos el 0.1% de los pacientes; eventos adversos raros son los que ocurrieron en menos del 0.1% de los pacientes.

Generales:
Frecuente: dolor en el pecho, cefalea, infección viral
Poco frecuentes: reacción alérgica, celulitis, edema facial, fiebre, halitosis, malestar general, rigidez de cuello, fotosensibilidad.

Sistema cardiovascular:
Frecuentes: cefalea
Poco frecuentes: hipertensión arterial
Raras: tromboflebitis

Sistema Digestivo:
Frecuentes: sequedad bucal, dispepsia, náuseas, vómitos
Poco frecuentes: anorexia, colelitiasis, aumento del apetito, melena, ulceración de la boca, sed, estomatitis ulcerosa
Raros: colitis, disfagia, gastritis, hepatitis, hepatomegalia, daño hepático, úlcera gástrica, estomatitis, edema lingual, hemorragia rectal.

Enfermedades Hematológicas y sistema linfático:
Infrecuentes: anemia, linfadenopatías.

Metabólicos y nutricionales:
Frecuentes: edema periférico
Poco frecuentes: hipercolesterolemia, ganancia de peso, pérdida de peso
Raras: deshidratación, gota, hiperlipemia, hipopotasemia.

Sistema musculoesquelético:
Poco frecuentes: artritis, bursitis, trastornos articulares (sobre todo inflamación, rigidez y dolor), calambres en las piernas, miastenia, fasciculaciones.
Raros: artrosis, miopatía, ptosis.

Sistema nervioso:
Frecuentes: ansiedad, confusión, depresión, mareos, alucinaciones, disminución de la libido, nerviosismo, somnolencia.
Infrecuentes: agitación, apatía, ataxia, labilidad emocional, hostilidad, hipertonía, hiperestesia, incoordinación, insomnio, pérdida de memoria, neurosis, nistagmo, parestesia, disminución de reflejos, trastornos del pensamiento (principalmente dificultad para concentrarse), vértigo.
Raros: marcha anormal, disforia, hiperestesia, hipoquinesia, neuritis, neuropatías, estupor, temblores.

Sistema respiratorio:
Frecuentes: Infección.
Infrecuentes: asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, laringitis.

Piel:
Frecuentes: prurito.
Infrecuentes: acné, alopecia, dermatitis por contacto, piel seca, eczema, decoloración de la piel, sudoración, urticaria
Raras: eritema multiforme, furunculosis, herpes zoster, hirsutismo, erupción maculopapular, erupción vesículo.

Sentidos:
Frecuentes: sabor desagradable
Infrecuentes: conjuntivitis, ojo seco, otalgia, otitis externa, otitis media, tinitus, trastorno vestibular.
Raras: hiperacusia, iritis, midriasis, fotofobia.

Sistema Urogenital/Mamas:
Frecuentes: dismenorrea, ginecomastia
Infrecuentes: amenorrea, congestión mamaria, neoplasia de mama, dolor mamario, mastitis, cistitis, disuria, hematuria, litiasis renal, dolor renal, , menorragia, metrorragia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, metrorragia, vaginitis
Raras: oliguria, pielonefritis, uretritis.

Precauciones y Advertencias:

Debido a que las alteraciones del sueño pueden ser la primera manifestación clínica de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse sólo después de una cuidadosa evaluación del paciente. Que el insomnio no desaparezca después de 7 o 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica primaria y/o una enfermedad médica que debe ser debidamente evaluada.

El empeoramiento del insomnio o la aparición de comportamiento o pensamientos anormales pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Situaciones parecidas se han reportado durante el tratamiento con medicamentos sedantes/hipnóticos, incluyendo eszopiclona.

Pensamientos anormales y cambios de comportamiento se han asociado con el uso de sedantes/hipnóticos. Estos cambios pueden ser similares a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC. Los cambios de comportamiento han incluido comportamiento extraño, agitación, alucinaciones y despersonalización. Comportamientos complejos tales como "conducir dormido" (conducir sin estar totalmente despierto después de la ingestión de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento) también se han reportado. Estos eventos pueden ocurrir en personas que usan sedantes-hipnóticos por primera vez, así como en pacientes con experiencia en el uso de este tipo de medicamentos.

Aunque efectos adversos como quedarse dormido al conducir podrían ocurrir debido al tratamiento con eszopiclona a dosis terapéuticas, la concomitancia con alcohol y/o otros depresores del SNC parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de eszopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, la interrupción del tratamiento con eszopiclona debe considerarse seriamente en pacientes que informen haber "conducido dormidos".

Otros comportamientos complejos, por ejemplo preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales, han sido reportados en pacientes que no se encontraban totalmente despiertos después de haber tomado un hipnótico/sedante. Al igual que al quedarse dormido conduciendo, los pacientes no suelen

recordar estos acontecimientos. La amnesia y otros síntomas neuropsiquiátricos puede ocurrir de manera impredecible.

Rara vez se puede determinar con certeza si los comportamientos anormales antes mencionados son producidos por la administración de algún fármaco, o son espontáneos en su origen, o resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. Sin embargo, la aparición de cualquier nuevo signo o síntoma de comportamiento anormal de preocupación requiere una evaluación médica inmediata.

Tras la disminución rápida de la dosis o la interrupción brusca del tratamiento con sedantes/hipnóticos, se han informado casos de signos y síntomas similares a los asociados con la retirada de otros fármacos depresores del SNC.

A los pacientes que reciben eszopiclona se les debe advertir que deben evitar participar en ocupaciones peligrosas que requieran un alto grado de alerta mental y/o concentración.

Eszopiclona, al igual que otros hipnóticos, puede producir efectos aditivos depresores del SNC cuando se coadministra con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos y otros fármacos que producen depresión del SNC. Eszopiclona no se debe tomar junto con alcohol. Se debe ajustar la dosis de eszopiclona si es necesario administrar eszopiclona con otros agentes depresores del SNC, debido a los efectos potencialmente aditivos.

Casos raros de angioedema de lengua, glotis o laringe se han reportado en algunos pacientes después de haber ingerido la primera dosis del tratamiento con algún sedante-hipnótico, incluyendo eszopiclona. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales, tales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si se llega a desarrollar angioedema de lengua, glotis o laringe, se podría producir la obstrucción de la vía aérea pudiendo llegar a ser fatal. Los pacientes que desarrollen angioedema con el tratamiento con eszopiclona no deben volver a ser tratados con este medicamento.

Debido al rápido inicio de acción de eszopiclona, esta sólo debe ser administrada inmediatamente antes de ir a la cama o después de que el paciente se acostó. Administrar eszopiclona mientras el paciente aún está levantado puede producir un deterioro de la memoria a corto plazo, alucinaciones, pérdida de la coordinación, mareos y alerta disminuida.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
La aparición de deterioro de la función motora y/o rendimiento cognitivo, después de la exposición repetida; o una sensibilidad inusual al uso de sedantes/hipnóticos es una preocupación en el tratamiento de los pacientes geriátricos y/o pacientes debilitados. En base a esto se recomienda como dosis inicial para estos pacientes 1 mg de eszopiclona.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes
La experiencia clínica de eszopiclona en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada. La eszopiclona se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Aunque eszopiclona no ha evidenciado depresión respiratoria con 2,5 veces (7 mg) la dosis recomendada, se recomienda precaución si se administra eszopiclona a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

La dosis de eszopiclona debe reducirse a 1 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que la exposición sistémica del medicamento se duplica en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, ya que menos del 10% de la eszopiclona se elimina como droga inalterada por la orina.

La dosis de eszopiclona debe reducirse en pacientes a quienes concomitantemente se les administran potentes inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol. También se recomienda ajustar la dosis cuando se requiera administrar eszopiclona con otros depresores del SNC.

Los sedantes/hipnóticos deben ser administrados con precaución a aquellos pacientes que presentan signos de depresión. En pacientes con estos trastornos se han asociado al uso de sedantes/hipnóticos el empeoramiento de la depresión, incluyendo pensamientos y acciones suicidas (incluidos los suicidios).

Uso pediátrico
No ha sido establecida la seguridad y eficacia del tratamiento con eszopiclona en menores de 18 años.

Información para los pacientes

1. Los pacientes deben ser instruidos de tomar eszopiclona inmediatamente antes de irse a la cama, y sólo si pueden dedicar 8 horas para dormir.
2. Los pacientes deben ser instruidos de no tomar eszopiclona con alcohol o con otros medicamentos sedantes.
3. El paciente deberá consultar a su médico si tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental, pensamientos de suicidio, historial de abuso de drogas o alcohol, o si tiene una enfermedad hepática.
4. Las mujeres deben comunicar a su médico si están embarazadas, planean quedar embarazadas o si están amamantando.
5. Se han notificado casos de personas que han salido de la cama después de tomar un hipnótico/sedante y conducido sus coches sin estar completamente despiertos, a menudo sin recuerdo del evento. Si un paciente llega a experimentar un episodio así, debe informar a su médico inmediatamente, ya que "conducir-dormido" puede ser peligroso. Este comportamiento es más probable que ocurra cuando eszopiclona se toma concomitantemente con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Otros comportamientos complejos (por ejemplo, preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales) también han sido reportados en pacientes que no estaban totalmente despiertos después de tomar un hipnótico sedante.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénico, embriotóxico u otro) a dosis que exceden grandemente la dosis máxima recomendada en humanos; sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento podría ser administrado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza este medicamento durante la lactancia. No se sabe si eszopiclona se excreta en la leche materna humana y se desconocen los potenciales efectos adversos sobre el lactante. Por tal motivo, se debe tomar precauciones si se administra eszopiclona a una mujer en período de lactancia.

Interacciones:

Etanol: un efecto depresor aditivo sobre el rendimiento psicomotor se ha observado con la administración concomitante de eszopiclona y etanol.

Olanzapina: la administración concomitante de eszopiclona y olanzapina afecta ciertas funciones corticales, disminuyendo las puntuaciones del DSST (Digital Symbol Substitution Test).

Drogas que inhiben el CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Troleandomicina).
El uso concomitante de eszopiclona y ciertas drogas que inhiben el CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de eszopiclona, lo que puede aumentar la incidencia de efectos secundarios como somnolencia, mareos, disminución de las funciones psicomotora y cognitiva, y cambios de comportamiento.

Drogas que inducen el CYP3A4 (rifampicina)
El uso concomitante de eszopiclona y rifampicina puede provocar la disminución de las concentraciones plasmáticas de eszopiclona y su eficacia terapéutica debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP3A4. Los niveles sanguíneos de la mezcla racémica de zopiclona se redujeron en un 80% cuando se administró concomitantemente con rifampicina. Un resultado similar se espera con la coadministración de

eszopiclona y rifampicina

Fospropofol
El uso concomitante de eszopiclona y fospropofol puede dar lugar a efectos cardio-respiratorios aditivos debido a la acción sedante de ambos fármacos. Se recomienda la monitorización del paciente para detectar posibles efectos adversos y/o realizar posibles ajustes de la dosis.

Depresores del SNC (hidromorfona, oxicodona, Zolpidem, Tapentadol)
El uso concomitante de hidromorfona y otros depresores del SNC, como sedantes e hipnóticos, puede dar lugar a efectos depresores aditivos en el SNC, incluyendo depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda y coma.

ABUSO Y DEPENDENCIA
Aunque eszopiclona es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas.

Estudiando el riesgo de abuso en individuos con antecedentes conocidos de abuso de benzodiazepinas, eszopiclona en dosis de 6 y 12 mg produjo efectos eufóricos similares a los que produce diazepam 20 mg. En este estudio, con dosis dos veces mayor que la dosis máxima recomendada o más, se observo un aumento dosis-dependiente en los reportes de amnesia y alucinaciones tanto para eszopiclona como para diazepam.

La experiencia en estudios clínicos con eszopiclona no evidenció un síndrome de abstinencia grave. El uso de benzodiazepinas y/o agentes similares puede conducir a dependencia física y psicológica. El riesgo de abuso y dependencia aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y el uso concomitante de otras drogas psicoactivas. El riesgo también aumenta en pacientes con historia de abuso de alcohol o de drogas; o antecedentes de trastornos psiquiátricos. Estos pacientes deben estar bajo cuidadosa supervisión médica si van a recibir eszopiclona o cualquier otro hipnótico.

Las benzodiacepinas y los fármacos tipo benzodiacepinas pueden desarrollar cierta pérdida en la eficacia como hipnóticos tras su uso durante un par de semanas. En el caso de eszopiclona no se ha observado desarrollo de tolerancia, según los parámetros medidos en los estudios clínicos (tiempo de inicio del sueño y del mantenimiento del sueño).

Sobredosificación:

Los signos y síntomas de la sobredosis por medicamentos depresores del SNC suele corresponde a la exacerbación de los efectos farmacológicos. Deterioro de la conciencia desde somnolencia hasta coma se ha descrito tras la sobredosificación con depresores del SNC. En raras ocasiones, se han reportado muertes después de la sobredosis con la mezcla racémica de zopiclona.

Tratamiento general de la sobredosis:
El tratamiento consiste en tomar las medidas sintomáticas y de apoyo general al paciente. Si se estima conveniente puede usarse el lavado gástrico para disminuir la absorción del medicamento. Los líquidos intravenosos deben ser administrados según sea necesario. El flumazenil puede ser útil.

Se debe monitorizar constantemente la respiración, el pulso y la presión arterial. La hipotensión y depresión del SNC deben ser controladas y tratadas apropiadamente. El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no ha sido determinado.

NOVOTEARS

Descongestionante oftálmico



Bibliografia:

1. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Dextran. Mayo 2009.
2. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Hipromelosa. Febrero 2009.
3. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Nafazolina. Enero 2008.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.
5. Ficha Técnica Nafazolina 0,25 mg/ml colirio en solución, AEMPS

Descripcion:

NOVOTEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,012 g
Excipientes c.s.

Cada 1 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,12 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

NOVO TEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico, usado ampliamente para aliviar el enrojecimiento e irritación alérgica del ojo, además de aliviar las condiciones inflamatorias oculares provocadas por el polvo, humo, brillo del sol, lentes de contacto, resfrias, alergias, natación, lectura u otros trabajos.

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomiméticos usados como descongestivos. Nafazolina, Código ATC: S01GA01
Nafazolina es un simpaticomimético, una imidazolina descongestiva que produce estimulación directa de los receptores -adrenérgicos del sistema nervioso simpático, produciendo vasoconstricción. Actúa como descongestivo oftálmico. Produce acción vasoconstrictora conjuntival y así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular.

Nafazolina no activa los receptores de histamina 1 o 2 ni los -adrenérgicos.

Propiedades farmacocinéticas
Este preparado actúa a nivel local. La acción vasoconstrictora, descongestión ocular se inicia a los 5 minutos aproximadamente de su aplicación oftálmica, perdurando la misma durante 6-8 horas.
Es probable que pueda haber una absorción de una pequeña parte del principio activo, pero se desconocen el grado de la misma y su posterior distribución y eliminación. Si se usa localmente de acuerdo con las instrucciones de uso, el porcentaje de absorción de los ingredientes activos es escaso.

MECANISMO DE ACCIÓN

Nafazolina actúa como descongestionante, estimulando directamente los receptores alfa-adrenérgicos, ejerciendo un mínimo a ningún efecto sobre los receptores beta-adrenérgicos. Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, se produce la vasoconstricción de las pequeñas arteriolas y la congestión conjuntival es aliviada.

FARMACOCINÉTICA

Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, la vasoconstricción local se produce dentro de los 10 primeros minutos después de la administración y el efecto puede persistir por 2 a 6 horas. En raras ocasiones, nafazolina puede absorberse después de la administración oftálmica y producir efectos sistémicos.
Por otra parte no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto. Cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores tales como ardor, prurito y/o congestión ocular por polvo, humo, smog, exposición solar, lentes de contacto, alergias o natación, vientos.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica.
Dosis Usual solución oftálmica : 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas. El tratamiento no debe superar los 4 días, salvo prescripción médica.

Contraindicaciones:

• Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula o a los agentes adrenérgicos.
• No administrar a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
• Su uso está contraindicado en menores de 2 años de edad.

Reacciones Adversas:

La incidencia de efectos adversos graves es baja. La sobredosificación, el uso prolongado y/o una administración demasiado frecuente podrían irritar la conjuntiva y, sobre todo en niños, causar efectos adversos sistémicos.

El uso de nafazolina puede causar visión borrosa, picazón transitoria, irritación, midriasis y aumentar o disminuir la presión intraocular. Cuando se utiliza en altas concentraciones, sobre todo en pacientes geriátricos, puede liberar los gránulos de pigmento, presumiblemente desde el iris. El uso prolongado de soluciones oftálmicas de nafazolina pueden causar congestión de rebote, que se caracteriza por hiperemia reactiva.

Si nafazolina se llega a absorber sistemicamente, después de la aplicación de la solución oftálmica, ocasionalmente podrían producirse efectos simpaticomiméticos a nivel sistémico como dolor de cabeza, hipertensión, arritmias, hiperglucemia, nerviosismo, náuseas, mareos, debilidad, depresión del SNC, hipotermia y sudoración.

También se ha informado de la aparición de:
Trastornos oculares:
Con poca frecuencia: enrojecimiento continuo e irritación.
Con frecuencia no conocida: conjuntivitis, dolor en los ojos.
En muy raras ocasiones: opacidades en la córnea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
En pacientes predispuestos en general y en uso con mayor cantidad o frecuencia de la recomendada, podrían producirse: palpitaciones, temblor, debilidad y sudoración.

Trastornos del sistema inmunológico:
Reacción alérgica a alguno de los componentes.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.

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.

Precauciones y Advertencias:

Debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan asma bronquial, enfermedad cardiovascular, arterosclerosis cerebral, diabetes, hipertensión, enfermedad tiroidea, anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano), diabetes mellitus (podría empeorarse una hiperglucemia si se produce absorción sistémica de nafazolina), pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o durante las dos semanas después de cesar dicho tratamiento o alguna infección.

Los pacientes que utilizan soluciones oftálmicas que contiene nafazolina deben ser advertidos de suspender el tratamiento y consultar a un médico si:
• Presentan dolor ocular o cambios visuales después de la administración del colirio
• Si el enrojecimiento o irritación ocular no desaparecen
• Si la condición empeora o persiste durante más de 48 horas
• si se producen manifestaciones sistémicas de nafazolina, producto de la absorción desde la aplicación tópica (Por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas, disminución de la temperatura corporal).

Los pacientes deben ser informados de que la sobre-exposición a vasoconstrictores oftálmicos puede producir aumento del enrojecimiento del ojo (hiperemia de rebote).
La sobredosis de nafazolina en niños pequeños puede producir marcada sedación, depresión del sistema nervioso central, hipotermia y coma.
No esta indicado para el tratamiento de las infecciones oculares ni de otras afecciones como cuerpos extraños o procesos purulentos.

Pacientes de edad avanzada:
Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.
El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Se deben retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos

antes de volver a colocarlas.
Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada.
Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

OTRAS RECOMENDACIONES
Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.
Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños:
Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Este medicamento podría provocar momentáneamente molestias en la visión. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante unos minutos, hasta que desaparezca la visión borrosa transitoria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales a los cuales se les ha administrado nafazolina, han demostrado que la droga puede causar daño fetal, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. El uso materno de los productos tópicos generalmente conlleva menos riesgos para el feto que los agentes administrados por vía sistémica. Nafazolina se puede absorber, pero no se sabe si atraviesa la placenta. Hasta que se disponga de nuevos datos, nafazolina se puede utilizar con precaución en mujeres embarazadas.

Lactancia: Nafazolina podría absorberse después de su administración tópica, pero no se sabe si nafazolina se distribuye en la leche materna. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra a mujeres en período de lactancia.

Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos con nafazolina podría potenciar los efectos depresores de nafazolina a nivel del SNC, cuando este se absorbe.
Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), pueden experimentar una severa hipertensión si se administra con fármacos simpaticomiméticos. Aunque esta reacción no ha sido reportada tras el uso concomitante con nafazolina, la posibilidad de tal interacción debe ser considerada.

Sobredosificación:

No se han descrito cuadros de sobredosificación con este preparado. Si por error se ingiriera pueden presentarse manifestaciones como cefaleas, depresión nerviosa y somnolencia.

Con excesivas dosis de nafazolina pueden producirse también efectos adversos cardiovasculares.
En los casos informados de ingestión accidental de descongestivos del grupo imidazolina, los pacientes que presentaron síntomas tuvieron un inicio de los mismos desde casi inmediatamente o 30 minutos hasta 4 horas.

Casi todos los casos los síntomas se resolvieron dentro de 24 horas.

Tras la ingestión, especialmente por niños, pueden presentarse síntomas como nauseas, vómitos, letargo, taquicardia, dificultad respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación, somnolencia, midriasis, estupor, hipotermia, babeo y coma.

El tratamiento en caso de sobredosificación es sintomático.
Consiste en proporcionar soporte respiratorio y de la función cardiovascular, y monitorización, que pueden requerirse hasta 24 horas.
Los fluidos y electrolitos deben monitorizarse cuidadosamente.
Tras la sospecha de ingestión los pacientes deben ser observados un mínimo de 6 horas y si están asintomáticos tras este tiempo pueden ser dados de alta.

Los pacientes deberán ser instruidos de que en caso de ocurrir una sobredosificación, estos deberán concurrir al centro asistencial más cercano, portando el envase de este medicamento, para poder implementar los cuidados generales necesarios para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

NYSKIN

Antiacné



Descripcion:

NYSKIN contiene adapaleno, un derivado sintético del ácido naftoico, análogo retinoide

Composición:

Cada 100 g de gel dérmico 0.3% contiene:
Adapaleno 0,3 g
Excipientes c.s.

Cada 100 g de gel dérmico 0.1% contiene:
Adapaleno 0,1 g
Excipientes c.s.

Cada 100 g de crema dérmica 0.1% contiene:
Adapaleno 0,1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Nyskin gel dérmico 0.3%: Pomo con 35 g
Nyskin gel dérmico 0.1%: Pomo con 35 g
Nyskin crema dérmica 0.1%: Pomo con 35 g

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Retinoides para uso tópico en acné, código ATC: D10AD

Adapaleno es un derivado de tipo retinoide que en modelos de inflamación "in vitro" e "in vivo" ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias; adapaleno es esencialmente estable al oxígeno y a la luz y es químicamente no reactivo. Farmacodinámicamente, adapaleno se une al igual que la tretinoína, a receptores nucleares específicos del ácido retinoico, pero a diferencia de aquella no se une a los receptores citosólicos.

Adapaleno aplicado por vía cutánea es comedolítico en el modelo ratón-rhino y también tiene efectos sobre los procesos anormales de la queratinización y la diferenciación epidérmica, ambos presentes en la patogénesis del acné vulgar. Se sugiere que el mecanismo de acción del adapaleno sea la normalización de la diferenciación de las células epiteliales foliculares, lo que resulta en una disminución de la formación de microcomedones.

En ensayos antitinflamatorios estándar, adapaleno demostró ser superior a los retinoides de referencia, tan "in vivo" como "in vitro". Farmacodinámicamente, adapaleno inhibe las respuestas quimiotácticas y quimiocinéticas de los leucocitos polimorfonucleares humanos, y el metabolismo por lipoxidación del ácido araquidónico a

mediadores proinflamatorios. Este perfil sugiere que las células mediadoras del componente inflamatorio del acné pueden estar modificadas por el adapaleno. Estudios en pacientes humanos proporcionan evidencia clínica de que el adapaleno por vía cutánea es eficaz en reducir el componente inflamatorio del acné (pápulas y pústulas)

Propiedades farmacocinéticas
La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja; en ensayos clínicos no se encontraron niveles medibles de adapaleno en plasma tras la administración cutánea crónica a extensas áreas con acné, con una sensibilidad analítica de 0,15 ng/ml.

Tras la administración de 14C-adapaleno a ratas (i.v., i.p., oral y cutánea), conejos (i.v., oral y cutánea) y perros (i.v. y oral), la radioactividad se distribuyó a diversos tejidos, encontrándose los niveles más altos en hígado, bazo, glándulas suprarrenales y ovarios. El metabolismo que sufre el adapaleno en animales ha sido experimentalmente identificado mayoritariamente como 0-desmetilización, hidroxilación y conjugación y la excreción es principalmente por vía biliar.

Datos preclínicos sobre seguridad
En estudios en animales, adapaleno fue bien tolerado tras la administración cutánea durante periodos de hasta seis meses en conejos y hasta 2 años en ratones. Los principales síntomas de toxicidad encontrados en todas las especies animales por vía oral, estaban relacionados con un Síndrome de hipervitaminosis A e incluían disolución ósea, fosfatasa alcalina elevada y anemia ligera. En animales, grandes dosis orales de adapaleno no produjeron efectos adversos neurológicos, cardiovasculares o respiratorios. El adapaleno no es mutagénico. Se han completados estudios en ratones durante toda su vida a dosis cutáneas de 0.6, 2 y 6 mg/Kg/día y en ratas a dosis orales de 0.15, 0.5 y 1.5 mg/Kg/día. El único hallazgo importante fue un aumento estadísticamente significativo de feocromocitomas benignos de la médula adrenal en las ratas macho que recibieron adapaleno a 1,5 mg/Kg/día. Es improbable que estos cambios sean de importancias en el uso cutáneo de adapaleno.

Indicaciones:

Adapaleno está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgaris de leve a moderado.

Posología y Administración:

Vía de administración : Tópica
Dosis Usual :

Para el tratamiento tópico del acné vulgaris se debe aplicar una capa delgada de gel al 0,1%, crema al 0,1% o gel al 0,3%, según lo indique el médico, una vez al día sobre toda el área afectada, aproximadamente una hora antes de acostarse, después de lavarse con un jabón no medicado.

Se debe evitar la aplicación en las áreas de la piel cercanas a los ojos, labios y membranas mucosas. Una leve sensación transitoria de calor o ligero escozor puede ocurrir poco después de la aplicación de adapaleno. Los pacientes deben ser instruidos para minimizar la exposición al sol. Los pacientes pueden usar cremas hidratantes para el alivio de la piel seca o irritación.

Contraindicaciones:

Contraindicado en hipersensibilidad a adapaleno o a algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

Adapaleno es generalmente bien tolerado.
Se han reportado con mayor frecuencia las siguientes reacciones adversas: eritema, piel escamosa, piel seca,

prurito, sensación de ardor/picazón; la mayoría de estos casos fueron leves a moderados en gravedad, y se produjeron al comienzo del tratamiento y disminuyeron después, a medida que el tiempo de tratamiento aumentaba.

Otros efectos reportados en menos del 1% de los pacientes tratados fueron: dermatitis de contacto, bronceado, edema palpebral, conjuntivitis, decoloración de la piel, erupción cutánea y eczema.

Rara vez se reporto el empeoramiento del acné.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con adapaleno puede provocar ciertos signos y síntomas tales como eritema, sequedad, piel escamosa, sensación urente o prurito. Estos pueden ocurrir las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento, y son en su mayoría leves a moderados y usualmente disminuyen o desaparecen al continuar con la terapia. Dependiendo de la severidad de estos efectos, los pacientes deben ser instruidos de utilizar una crema hidratante, reducir la frecuencia de aplicación o suspender el tratamiento. Se debe evitar el uso de exfoliantes, astringentes o sustancias irritantes que puedan exacerbar estos efectos.

Si aparece alguna reacción que sugiera sensibilidad o irritación química, el uso de este medicamento debe ser suspendido.

Se recomienda evitar la exposición a la luz solar natural o artificial mientras se encuentra en tratamiento con adapaleno; de igual manera, se recomienda precaución en pacientes que normalmente experimentan altos niveles de exposición al sol y/o personas fotosensibles, se recomienda utilizar protectores solares cuando la exposición sea inevitable.
Los fenómenos meteorológicos extremos, tales como el viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes en tratamiento con adapaleno.

Evitar el contacto con los ojos, los labios, mucosa nasal u otras mucosas. Sólo para uso externo. No debe ser utilizado en piel con heridas abiertas, piel bronceada o con eczema. Al igual que con otros retinoides el uso de cera depilatoria se debe evitar cuando se encuentra en tratamiento con adapaleno.

Previo al uso de adapaleno se debe limpiar el área afectada con un limpiador suave.

Mientras se está en tratamiento con adapaleno se recomienda evitar el uso de productos que contengan alfa hidroxi o ácido glicólico.

El acné puede empeorar durante las primeras semanas de tratamiento; sin embargo, no se debe suspender la terapia, a menos que el médico indique lo contrario. El beneficio clínico puede ser verificado después de dos semanas de terapia, pero se requieren al menos ocho semanas para observar beneficios completos.

Información para los pacientes:
Los pacientes tratados con adapaleno deben recibir la siguiente información antes de comenzar el tratamiento:

• Este medicamento debe ser utilizado sólo como lo indicó el médico.
• Es sólo para uso externo.
• Se debe evitar el contacto con los ojos, labios, nariz y las membranas mucosas.
• Limpie el área afectada con un limpiador suave sin jabón antes de aplicar este medicamento.
• Las cremas hidratantes pueden ser utilizadas si es necesario; sin embargo, se deben evitar los productos que contienen alfa hidroxi o ácido glicólico.
• La exposición del ojo a este medicamento puede provocar hinchazón ocular, conjuntivitis e irritación de los ojos.
• Este medicamento no debe aplicarse sobre cortes, quemaduras, eczemas de la piel, o sobre piel bronceada.
• La depilación con cera no se debe realizar durante el tratamiento con adapaleno, aumenta la posibilidad de erosiones de la piel cuando se realiza depilación con cera en la zona afectada concomitantemente al tratamiento con adapaleno.
• Durante las primeras semanas de terapia, puede ocurrir un empeoramiento aparente del acné. Esto no implica la suspensión del tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los retinoides pueden causar daño fetal si se administran a mujeres embarazadas. Adapaleno ha demostrado poseer efectos teratogénicos en ratas y conejos cuando se administra por vía oral. No existen estudios controlados en los cuales se administre adapaleno a mujeres embarazadas. La seguridad y eficacia de adapaleno durante el embarazo no ha sido establecida.

Durante los estudios clínicos con adapaleno, para el tratamiento del acné, en las mujeres en edad fértil se inició tratamiento sólo después de haberse realizado una prueba de embarazo, la cual debía ser negativa. Junto con esto, durante el tratamiento con adapaleno en mujeres en edad fértil se utilizaron medidas de control de la natalidad.

Sin embargo, seis (6) mujeres tratadas con adapaleno quedaron embarazadas. Una paciente decidió interrumpir el embarazo, dos pacientes dieron a luz niños sanos por parto normal, dos pacientes dieron a luz prematuramente y los bebés permanecieron en terapia intensiva hasta que llegar a un estado sano y una paciente se perdió durante el seguimiento.

No se recomienda el uso de adapaleno durante el período de embarazo.

Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando adapaleno es administrado a una mujer que da de mamar.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico
La seguridad y eficacia de adapaleno en pacientes geriátricos de 65 años o más no se ha establecido.

Interacciones:

Adapaleno podría producir irritación local en algunos pacientes. El uso concomitante con otros productos tópicos potencialmente irritantes (jabones abrasivos o medicados y lociones de limpieza, cremas para afeitar, productos con alto contenido de alcohol, astringentes) deben utilizarse con precaución.

Particular precaución al utilizar junto a preparaciones que contienen sulfuros, resorcinol, azufre o ácido salicílico.

Sobredosificación:

Adapaleno se utiliza sólo tópicamente.

En caso de excesiva aplicación, los efectos corresponden a un enrojecimiento de la piel, piel escamosa y molestias en la zona de aplicación.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad. Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

OBEXOL

Anorexígeno



Bibliografia:

1. Folleto producto FENTERMINA CLORHIDRATO, publicado por la FDA con fecha 06 de 11 de 2013.

Descripcion:

Obexol contiene Fentermina, una amina simpaticomimética con actividad farmacológica similar a los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad; las anfetaminas. Los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad se conocen comúnmente como "anorexígenos".

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fentermina clorhidrato 18,75 ó 37,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Obexol 18,75: Envase con 30 cápsulas
Obexol 37,5: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN
Las acciones típicas de las anfetaminas incluyen la estimulación del sistema nervioso central y la elevación de la presión arterial. Taquifilaxia y la tolerancia se ha demostrado con todos los fármacos de esta clase en la que estos fenómenos han sido observados.

No se ha establecido que la acción principal de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la obesidad sea la supresión del apetito, ya que otras acciones del sistema nervioso central, o los efectos metabólicos, también pueden estar implicados.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La absorción de Fentermina es casi completa, alcanzando concentraciones máximas (Cmáx) después de 3,0 a 4,4 horas. Aproximadamente 70-80% de la dosis oral es excretada inalterada en la orina, el resto es metabolizado en el hígado. La vida media que se conoce es alrededor de 20 horas.

Indicaciones:

OBEXOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad exógena en conjunto con un régimen dietético para reducir el peso corporal, basado en ejercicio, modificación de los hábitos alimenticios y la restricción calórica. El tratamiento es adecuado en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m2 o mayor o igual a 27 kg/m2 en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes e hiperlipidemias.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: La dosis debe ser individualizada para obtener una adecuada respuesta con la menor dosis efectiva.

La dosis habitual para adultos es de una cápsula según lo prescrito por el médico, administrada por la mañana, con o sin comida. En casos que el médico así lo considere puede administrarse hasta 37,5 mg al día distribuidos en una o dos dosis.
Se debe evitar la administración de OBEXOL en la tarde o noche, debido a la posibilidad de causar insomnio.

OBEXOL no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores o iguales a 16 años de edad.

Contraindicaciones:

OBEXOL está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Fentermina o alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares tales como; enfermedades coronarias, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, isquemia cerebral
- Durante o dentro de los 14 días siguientes al tratamiento con Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO)
- Hipertiroidismo
- Glaucoma
- Estados de excitación
- Antecedentes de abuso o dependencia a drogas
- Embarazo y lactancia
- Arterioesclerosis avanzada
- Trastornos siquiátricos como esquizofrenia, anorexia nerviosa, depresión
- Alcoholismo (activo o en remisión)
- Uremia
- Astenia, insomnio

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios con Fentermina para determinar el potencial de carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad.

Reacciones Adversas:

Cardiovascular: Hipertensión pulmonar primaria y/o enfermedad de regurgitación cardíaca valvular, palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión arterial, eventos isquémicos.
Sistema nervioso central: sobreestimulación, inquietud, insomnio, euforia, disforia, temblor, dolor de cabeza, psicosis.
Gastrointestinal: sequedad de la boca, sabor desagradable, diarrea, estreñimiento, otras complicaciones gastrointestinal.
Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria.
Sistema Endocrino: Impotencia o cambios en la líbido.

Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de OBEXOL junto con otros medicamentos para bajar de peso, tales como medicamentos sin prescipción médica, preparaciones y productos a base de hierbas, o agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina), no ha sido determinada. Por lo tanto, no es recomendada la coadministración con otros productos.

Se han reportado casos raros de hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes a los cuales se les ha administrado Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina. No se ha logrado descartar si la posibilidad de presentar HPP está asociada solo al uso de Fentermina, debido a que ha habido casos raros de HPP en pacientes que al parecer han tomado solo Fentermina. Los síntomas de HPP que usualmente se pueden presentar son, disnea, angina de pecho, síncope o edema en las extremidades bajas. El tratamiento con Fentermina debe ser discontinuado en paciente que desarrollen estos síntomas y se debe evaluar la posibilidad de que el paciente presente hipertensión pulmonar.

Se han reportado además, en personas sanas que habían tomado una combinación de Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina para la pérdida de peso, casos graves de regurgitación cardíaca valvular, que afecta principalmente a las válvulas mitral, aórtica y/o tricúspide. El posible papel de Fentermina en la etiología de estas valvulopatías no se ha establecido y su curso en los individuos después de que los medicamentos son detenidos no se conoce. La posibilidad de una asociación entre la enfermedad cardíaca valvular y el uso de Fentermina por sí sola no puede descartarse; ha habido casos raros de enfermedad valvular cardíaca en los pacientes que al parecer han tomado Fentermina sola.

Desarrollo de Tolerancia, descontinuación en caso de Tolerancia.
Se debe descontinuar el uso de OBEXOL, en los casos en que se desarrolle tolerancia a los efectos anorexígenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
OBEXOL puede perjudicar la capacidad de los pacientes para participar en actividades potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deben ser advertidos antes de utilizar este medicamento.

Uso pediátrico:
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Debido a que la obesidad pediátrica es una condición que requiere un largo periodo de tratamiento. El uso de este producto está aprobado solo para un periodo corto de tratamiento, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:
En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debería ser con precaución. Usualmente se parte con el rango de dosis más bajo posible, evaluando con frecuencia la disminución de la función hepática, renal o cardiaca, u otras enfermedades o medicamentos concomitantes.

OBEXOL es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de una reacción toxicológica puede verse aumentada en pacientes con problemas en la función renal. Como los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de presentar una disminución en su función renal, se debe seleccionar de manera cuidadosa la dosis a utilizar y debe ser monitoreada la función renal.

Problemas renales:
Fentermina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales. En base a que la excreción de OBEXOL es por medio de la orina, en pacientes con daño renal se puede ver incrementada sus concentraciones.

Abuso:
OBEXOL está relacionado química y farmacológicamente a las anfetaminas. Las anfetaminas y otras drogas estimulantes han sido ampliamente abusadas y la posibilidad de abuso en uso de Fentermina debe ser tomado en consideración cuando se evalúa la conveniencia de incluirla dentro del programa de reducción de peso.

Dependencia:
El abuso de anfetamina y drogas relacionadas puede ser asociado con una intensa dependencia psicológica y

severa disfunción social. Hay reportes en pacientes que han aumentado la dosis de este tipo de drogas muchas veces en relación a lo recomendado. Una interrupción abrupta en un tratamiento prolongado a dosis alta trae como resultado una extrema fatiga y depresión mental; que pueden verse reflejados en el electroencefalograma. Las manifestaciones de intoxicación crónica con drogas anorexígenos incluyen dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. Una manifestación grave en intoxicación crónica es la psicosis, que a menudo no se distingue clínicamente con la esquizofrenia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoria X. OBEXOL está contraindicado durante el embarazo, debido a que la pérdida de peso no entrega beneficios potenciales a una mujer embarazada y puede resultar en un daño al feto.

Lactancia: Se desconoce si Fentermina es excretada en la leche humana. Sin embargo, otras anfetaminas se encuentran presentes en la leche humana. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de suspender el tratamiento o la lactancia.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa, debido al riesgo de crisis hipertensiva.
Alcohol: su uso concomitante puede dar lugar a alguna de las reacción adversa identificadas con el uso de OBEXOL.
Insulina e hipoglucemiantes orales: puede ser necesaria una reducción de la insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus.
Bloqueadores neuronales adrenérgicos: OBEXOL puede disminuir el efecto hipotensor de los medicamentos bloqueadores neuronales adrenérgicos.

Sobredosificación:

La menor cantidad posible debería ser prescrita o dispensada de una vez con el fin de disminuir la posibilidad de sobredosis.

Sobredosis aguda:
Manifestaciones de sobredosis aguda incluyendo inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración acelerada, confusión, agresividad, alucinaciones y crisis de pánico. Fatiga y depresión usualmente siguen una estimulación central. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia, arritmia, hipertensión o hipotensión, y colapso circulatorio. Síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales. Las sobredosis con compuestos farmacológicamente similares han resultado en intoxicaciones fatales que suelen terminar en convulsiones y coma.

El manejo de intoxicaciones agudas con Fentermina clorhidrato es en gran parte sintomática e incluye lavado gástrico y sedación con barbitúricos. Las experiencias con hemodiálisis o diálisis peritoneal son insuficientes para permitir recomendaciones en este sentido.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

OFTABIÓTICO

Antibiótico oftálmico



Descripcion:

OFTABIOTICO es una asociación de antibióticos

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:

Polimixina B	500.000 U.I.
Neomicina	170 mg
Gramicidina	2.5 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Los tres antibióticos presentes en OFTABIOTICO son eficaces bactericidas contra la gran mayoría de las bacterias responsables de las infecciones oculares. La mezcla de estos antibióticos proporciona un espectro de acción amplio, en donde Gramicidina tiene actividad contra microorganismos gram-positivos principalmente, como estreptococos, bacilos diftéricos, bacilos aerobios esporulados, etc.

Polimixina B ha demostrado in vitro ser particularmente activa contra la mayoría de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, y Klebsiella pneumoniae* y muchos otros organismos gram-negativos.

Neomicina es activa contra una serie de organismos tanto gram-negativos como gram positivos; es especialmente eficaz contra proteus vulgaris y estafilococos. Neomicina es activo frente a casi todos los organismos gram negativos, con la excepción de *Pseudomonas aeruginosa*, microorganismos anaerobios como Bacteroides y cepas resistentes de *E coli, Klebsiella, y Proteus*. De los microorganismos gram positivos, los estafilococos son muy sensibles. Todos los estreptococos y bacilos gram positivos son resistentes a neomicina.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Neomicina: Gram (+): *Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphteriae.*
Gram (-): *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonae, Aerobacter aerogenes.*

Polimixina B: Gram (-): *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes.*

Gramicidina: Gram (+): *Staphylococcus aureus, Streptococcus, Corynebacterium diphteriae, Clostridium.*

MECANISMO DE ACCIÓN

Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a su unión a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, interfiriendo con la alineación o el reconocimiento del ARN mensajero y del ARN de transferencia durante la formación de la cadena peptídica. El ARN mensajero es reconocido de mala manera por las regiones del ribosoma, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Polimixina B actúa como bactericida uniéndose a los grupos fosfato en los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana actuando como un detergente catiónico, alterando el equilibrio osmótico de la membrana, provocando la fuga de metabolitos esenciales para la bacteria.

Gramicidina es un antibiótico polipéptido cíclico que consta de al menos 3 diferentes cadenas pentadecapeptidas abiertas. La actividad antibiótica está relacionada con la capacidad de gramicidina para formar canales que permiten la conducción de cationes a través de la membrana celular de las bacterias, produciendo cambios en el contenido de cationes celulares, especialmente la pérdida de potasio, lo que a la postre causaría la muerte celular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

- Neomicina:
  La aplicación tópica de neomicina no produce concentraciones detectables en la sangre o en la orina. Los estudios en conejos sugieren que neomicina se absorbe en el humor acuoso después de la administración tópica en el ojo, esta absorción puede llegar a ser detectable a nivel sistémico si el fármaco se administra sobre una zona erosionada de la córnea

- Polimixina B:
  Polimixina B no parece ser absorbida después de la administración tópica.

- Gramicidina:
  La absorción sistémica es despreciable tras la aplicación oftálmica de gramicidina

Indicaciones:

OFTABIOTICO está indicado para el tratamiento a corto plazo de las infecciones oculares externas superficiales producidas por organismos sensibles.

Posología y Administración:

Vía: Oftálmica
Dosis: según prescripción médica.
Antes de cada aplicación el paciente debe lavarse y secarse las manos.

Dosis usual:
Solución oftálmica:
1 - 2 gotas en el ojo afectado dos a cuatro veces al día, según la severidad de la infección, por lo general durante una semana.

Contraindicaciones:

OFTABIOTICO está contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a algún otro antibiótico aminoglucosido.

No debe ser empleado en inyección, este producto es sólo para aplicación oftálmica tópica. No administrar en caso de tuberculosis, infecciones fúngicas, herpes simple, varicela y/o viruela.

Reacciones Adversas:

Tras la administración oftálmica pueden aparecer las siguientes reacciones adversas locales: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, y erupciones en la piel de los párpados. Estos síntomas desaparecen después de suspender la aplicación del medicamento.

Las formulaciones oftálmicas que contienen neomicina pueden estar asociadas con hipersensibilidad localizada. Los síntomas consistentes con la hipersensibilidad ocular son prurito, enrojecimiento, edema conjuntival, erupción cutánea o irritación persistente; estos sintomas pueden ser erróneamente confundidos como un empeoramiento de la enfermedad de base. La sensibilización a la neomicina es más probable cuando el fármaco se administra por vía tópica durante más de 5 o 6 días, estas reacciones son reversibles. El producto debe ser descontinuado si se producen signos de sensibilización; los pacientes deben ser instruidos de evitar productos que contengan neomicina en el futuro.

Edema periorbital bilateral se ha reportado después de la aplicación oftálmica tópica de gramicidina/neomicina/polimixina B, solución oftálmica, en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, aunque una relación causal es sólo especulativa.

En algún caso podría llegar a presentarse ototoxicidad o nefrotoxicidad si se produce absorción sistémica de neomicina, esta absorción es más probable cuando la cornea se encuentra erosionada.

Precauciones y Advertencias:

La administración prolongada de antibióticos puede dar lugar a una superproliferación de gérmenes no sensibles, entre los que se incluyen hongos e infecciones virales. En caso de producirse la superproliferación se recomienda suspender el tratamiento e instaurar una terapia adecuada según etiología.

No administrar gramicidina por rutas que podrían permitir una absorción sistémica significativa (es decir, heridas quirúrgicas o traumáticas), debido a que existe el riesgo de hemólisis.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios han revelado efectos fetotóxicos cuando neomicina se administra por vía sistémica. Aunque la probabilidad de que neomicina alcance la circulación sistémica tras la administración oftálmica es muy baja, se recomienda sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico versus los posibles riesgos para el feto, antes de administrar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son suficientes para determinar el riesgo infantil cuando neomicina, polimixina B o gramicidina se utilizan durante la lactancia. Aunque es baja la probabilidad de que alguno de los principios activos se excrete por la leche materna tras la administración oftálmica; se recomienda sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el lactante, antes de administrar este medicamento durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas para los componentes de OFTABIOTICO administrados por vía oftálmica.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación para ninguno de los componentes de OFTABIOTICO, administrados por vía oftálmica. Además, el reducido contenido del envase así como la concentración de los principios activos hacen altamente improbable la aparición de intoxicación, aun cuando se utilice todo el contenido del envase de una sola vez. De todas maneras en caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados habituales.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

OFTABIÓTICO UNGÜENTO

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Neomicina, Polimixina B.
2. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Bacitracina. Agosto 2009.
3. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Neomicina. Febrero 2009.
4. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Polimixina B. Febrero 2010.
5. Monografia de la asociación de Polimixina B y Neomicina, Aprobado por AEMPS. Diciembre 2008.

Descripcion:

OFTABIÓTICO es una asociación de antibióticos con accción bactericida

Composición:

Cada gramo de OFTABIÓTICO ungüento oftálmico contiene:

Polimixina B (como sulfato)	6.000 U.I.
Neomicina (como sulfato)	3,5 mg
Bacitracina	400 U.I.
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Estuche que contiene pomo de aluminio con 3,5 g de ungüento oftálmico

Propiedades Farmacológicas:

Los tres antibióticos presentes en OFTABIÓTICO son bactericidas y eficaces contra la mayoría de las bacterias responsables de las infecciones oculares. La mezcla de estos antibióticos proporciona un espectro de acción amplio, en donde Bacitracina tiene actividad contra cocos gram-positivos, estafilococos, estreptococos, Corynebacterium, Treponema pallidum, Treponema Vincenti, Actinomices israelí, cocos anaerobios, clostridios, la

mayoría de los gonococos, meningococos, Haemophilus influenzae y Neisseria.

Polimixina B ha demostrado in vitro ser particularmente activa contra la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, y Klebsiella pneumoniae y muchos otros organismos gram-negativos.

Neomicina es activa contra una serie de organismos tanto gram-negativos como gram positivos; es especialmente eficaz contra proteus vulgaris y estafilococos. Neomicina es activo frente a casi todos los organismos gram negativos, con la excepción de Pseudomonas aeruginosa, microorganismos anaerobios como Bacteroides y cepas resistentes de E coli, Klebsiella, y Proteus. De los microorganismos gram positivos, los estafilococos son muy sensibles. Todos los estreptococos y bacilos gram positivos son resistentes a neomicina.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Neomicina: Gram (+): Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphteriae.
Gram (-): Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonae, Aerobacter aerogenes.

Polimixina B: Gram (-): Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes.

Bacitracina: Es activa contra Neisserias, Staphylococcus, Corynebacterium diphteriae, Clostridium, Actinomyces, Treponemas, Actinomices.

MECANISMO DE ACCIÓN

Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a su unión a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, interfiriendo con la alineación o el reconocimiento del ARN mensajero y del ARN de transferencia durante la formación de la cadena peptídica. El ARN mensajero es reconocido de mala manera por las regiones del ribosoma, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Polimixina B actúa como bactericida uniéndose a los grupos fosfato en los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana actuando como un detergente catiónico, alterando el equilibrio osmótico de la membrana, provocando la fuga de metabolitos esenciales para la bacteria.

Bacitracina es una mezcla de polipéptidos derivados del Bacillus subtilis. Inhibe el crecimiento de bacterias principalmente mediante la prevención de la formación de cadenas de peptidoglicano necesario para la síntesis de la pared celular y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

• Neomicina: La aplicación tópica de neomicina no produce concentraciones detectables en la sangre o en la orina. Los estudios en conejos sugieren que neomicina se absorbe en el humor acuoso después de la administración tópica en el ojo, esta absorción puede llegar a ser detectable a nivel sistémico si el fármaco se administra sobre una zona erosionada de la córnea
• Polimixina B: Polimixina B no parece ser absorbida después de la administración tópica.
• Bacitracina: Bacitracina no se absorbe de manera significativa tras la administración en la piel o en mucosas.

Indicaciones:

OFTABIÓTICO ungüento está indicado para el tratamiento a corto plazo de las infecciones oculares externas superficiales producidas por organismos sensibles.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.
Antes de cada aplicación el paciente deberá lavarse y secarse las manos.

Dosis usual:
Ungüento oftálmico: Aplicar 1 cm. de ungüento dos veces al día. Se sugiere usar la solución oftálmica durante el día y el ungüento en la noche por 7 a 10 días, dependiendo de la severidad de la infección.

Contraindicaciones:

OFTABIÓTICO ungüento está contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a algún otro antibiótico aminoglicósido.
No administrar en caso de tuberculosis, infecciones fúngicas, herpes simple, varicela y/o viruela.

Reacciones Adversas:

Tras la administración oftálmica pueden aparecer las siguientes reacciones adversas locales: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, y erupciones en la piel de los párpados. Estos síntomas desaparecen después de suspender la aplicación del medicamento.

La bacitracina tiene un bajo orden de toxicidad cuando se aplica tópicamente; sin embargo, erupciones cutáneas y reacciones de tipo alérgico se han producido en algunos pacientes. Si el paciente experimenta prurito, ardor, u otros signos de hipersensibilidad, el tratamiento con productos que contienen bacitracina debe ser interrumpido.

Las formulaciones oftálmicas que contienen neomicina pueden estar asociadas con hipersensibilidad localizada. Los síntomas consistentes con la hipersensibilidad ocular son prurito, enrojecimiento, edema conjuntival, erupción cutánea o irritación persistente; estos síntomas pueden ser erróneamente confundidos como un empeoramiento de la enfermedad de base. La sensibilización a la neomicina es más probable cuando el fármaco se administra por vía tópica durante más de 5 o 6 días, estas reacciones son reversibles. El producto debe ser descontinuado si se producen signos de sensibilización; los pacientes deben ser instruidos de evitar productos que contengan neomicina en el futuro.

En algún caso podría llegar a presentarse ototoxicidad o nefrotoxicidad si se produce absorción sistémica de neomicina, esta absorción es más probable cuando la cornea se encuentra erosionada.

Precauciones y Advertencias:

La administración prolongada de antibióticos puede dar lugar a una superproliferación de gérmenes no sensibles, entre los que se incluyen hongos e infecciones virales. En caso de producirse la superproliferación se recomienda suspender el tratamiento e instaurar una terapia adecuada según etiología.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios han revelado efectos fetotóxicos cuando neomicina se administra por vía sistémica. Aunque la probabilidad de que neomicina alcance la circulación sistémica tras la administración oftálmica es muy baja, se recomienda sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico versus los posibles riesgos para el feto, antes de administrar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son suficientes para determinar el riesgo infantil cuando neomicina, polimixina B o bacitracina se utilizan durante la lactancia. Aunque es baja la probabilidad de que alguno de los principios activos se excrete por la leche materna tras la administración oftálmica; se recomienda sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el lactante, antes de administrar este medicamento durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas para los componentes de OFTABIÓTICO ungüento administrados por vía oftálmica.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación para ninguno de los componentes de OFTABIÓTICO ungüento, administrados por vía oftálmica. Además, el reducido contenido del envase así como la concentración de los principios activos hacen altamente improbable la aparición de intoxicación, aun cuando se utilice todo el contenido del envase de una sola vez. De todas maneras en caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados habituales.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

OFTAFILM

Lubricante ocular



Descripcion:

OFTAFILM contiene hialuronato, un lubricante ocular

Composición:

Cada 100 ml solución oftálmica contiene:
Hialuronato de sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

FARMACODINAMIA – ACCION TERAPÉUTICA

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar a una esponja constituída por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre estas moléculas. La dilución del ácido hialurónico varía la proporción de polisacárido respecto al agua pero retiene sus propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. Adicionalmente a las propiedades antes mencionadas, la pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y permanencia en el sitio de acción son ventajosas propiedades terapeúticas.

Estas propiedades facilitan la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de rotura de la película lagrimal y produce un alivio casi instantáneo de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

USOS: queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópica Oftálmica
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual: Instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.
Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.
En raros casos se ha observado una disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste más de 72 horas, aparecen dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el uso del producto. El oftalmólogo en estos casos, debe evaluar la condición del paciente y buscar otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar el producto junto a soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución instruya al paciente que evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, con los dedos o con cualquier otra superficie que pueda contaminar la solución. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

En caso que sea necesario usar simultáneamente otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro

USO PEDIÁTRICO
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

USO GERIÁTRICO
No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada

Se debe instruir al paciente que si desarrolla alguna infección oftálmica recurrente o si es sometido a alguna cirugía ocular en el transcurso del uso de este producto, deberán contactarse inmediatamente con su médico.

Embarazo y Lactancia:

Se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia, y siempre que el médico tratante lo indique. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a traves de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto a otros productos oftálmicos lubricantes y humectantes y otras soluciones detergentes o antisépticas.

Sobredosificación:

En caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas. El médico debe instruir al paciente que en caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE PRODUCTO A OTRA PERSONA

OFTAFILM SP

Lubricante ocular Sin Preservantes



Bibliografia:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.

2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. Córnea, 1992, 11/4: 288-293.

3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, Jpn. J. Ophthalmol. 1996, 40/1: 62-65

4. Cornea 1992; 11(4):288-293

Descripcion:

OFTAFILM SP contiene hialuronato, un lubricante ocular.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OFTAFILM SP contiene:
Hialuronato de Sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar con una esponja constituida por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre sus moléculas, con propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. La pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y la permanencia en el sitio de acción constituyen importantes características que influyen en su efecto terapéutico. Las moléculas de ácido hialurónico sometidas a altas velocidades de desplazamiento, como sería el caso del parpadeo, se alinean en la dirección del parpadeo, ofreciendo menor resistencia y haciéndose menos viscosas. Posteriormente, la elasticidad de las moléculas les permite recuperar su disposición molecular original, lo que facilita la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de ruptura de la película lagrimal lo que produce un rápido alivio de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

Uso Pediátrico: No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.
Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.
En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar

otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar este producto junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de OFTAFILM SP solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja.
En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este producto a otra persona

OFTAGEN

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

Folleto del producto colircusí gentamicina 3mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

Folleto del producto oftalmolosa cusí gentamicina 3mg/g pomada oftálmica por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

Descripcion:

OFTAGEN es un antibiótico aminoglicósido bactericida de amplio espectro

Composición:

Oftagen® solución oftálmica:
Cada 1mL (29 gotas) de solución oftálmica contiene:
Gentamicina (como sulfato) 3 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:
Gentamicina (como sulfato) 300 mg (0,3%)
Excipientes

Oftagen® ungüento oftálmico
Cada 1 gramo de ungüento contiene:
Gentamicina (como sulfato) 3 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de ungüento contienen:
Gentamicina (como sulfato) 0,3 g (0,3%)
Excipientes

Presentaciones:

Oftagen solución: Frasco de 5 mL
Oftagen ungüento: Envase de 3,5 gr

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Antibióticos; Gentamicina
Código ATC: S01AA11

Mecanismo de acción:
La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido activo frente a microorganismos patógenos Gram negativos y Gram positivos. Ejerce su efecto principal sobre células bacterianas por inhibición de la síntesis proteica uniéndose de forma irreversible a la subunidad del ribosoma 30S bloqueando la incorporación de nuevos aminoácidos, o provocando la lectura errónea del código genético.

Mecanismo de resistencia
La resistencia a gentamicina puede producirse por distintos mecanismos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) interferencia con el transporte de gentamicina hacia el interior de la célula, (3) inactivación de gentamicina por una serie de enzimas capaces de fosforilar, adenilar y acetilar.
La resistencia a los aminoglucósidos debida a enzimas modificadoras puede ser mediada por plásmidos o ser cromosómica. Estas enzimas pueden actuar sobre uno o varios aminoglucósidos dando lugar a una resistencia cruzada.
La resistencia cruzada entre aminoglucósidos, tales como gentamicina y tobramicina, se debe a la sensibilidad hacia la misma clase de enzimas modificadoras, la adeniltransferasa (ANT) y la acetiltransferasa (ACC). Los aminoglucósidos también pueden ser sensibles a otra clase de enzimas modificadoras.
La resistencia a los beta-lactámicos no está relacionada con la resistencia a los aminoglucósidos. Sin embargo, se ha detectado que muchos estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a algunos antibióticos aminoglucósidos.

Puntos de corte:
Los puntos de corte (mg/l) de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints) son los siguientes:

- Enterobacteriaceae S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas* spp. S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter* spp. S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus* spp. S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Especies no relacionadas S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Según los productos referentes, los puntos de corte in vitro han sido útiles en la predicción de eficacia clínica de gentamicina cuando se administra sistémicamente. Estos puntos de corte podrían no ser aplicables a la administración oftálmica, puesto que se obtienen concentraciones superiores en los ojos y que las características físicoquímicas locales pueden influir en la actividad del medicamento en el lugar de administración.

Sensibilidad:
En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de las resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad del antimicrobiano en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos.
La siguiente información sólo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a gentamicina en infecciones oculares. A continuación, se presentan especies bacterianas que se han obtenido de infecciones oculares externas.

Especies Frecuentemente Sensibles

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Bacilus cereus
Corynebaterium spp.
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Staphylococcus spp coagulasa-negativos (sensible a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)
Staphylococcus spp. coagulasa-negativos (resistente a meticilina)

Especies intrínsicamente resistentes

Miroorganismos Gram positivos aerobios:
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptoccocus grupo *viridans*

Microorganismos anaerobios:
Propionibacterium acnes

Propiedades farmacocinéticas:
Según referencias bibliográficas, no se dispone de información sobre la exposición sistémica a gentamicina después de su administración oftálmica, sin embargo, se ha notificado absorción sistémica tras aplicación dérmica sobre heridas y quemaduras. Después de administración oral, la absorción a través del tracto gastrointestinal es baja; por lo tanto, se espera que la exposición sistémica después de administración oftálmica sea muy baja. En conejos, la penetración ocular de gentamicina mostró ser muy baja en el ojo inflamado e indetectable en el ojo normal.

Datos de seguridad:
El perfil de toxicidad sistémica con aminoglucósidos y gentamicina está bien establecido. La exposición sistémica tras administración subcutánea o intramuscular a dosis tóxicas, muy por encima de las que resultan después de la administración oftálmica, puede asociarse con nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Indicaciones:

Oftagen® está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas de las estructuras superficiales del ojo producidas por microorganismos sensibles a gentamicina, como por ejemplo conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, y dacriocistitis.
También está indicado en profilaxis de infecciones oculares post-operatorias.

Posología y Administración:

Posología
Solución oftálmica estéril:
La dosis normal es de 1 ó 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas, en infecciones severas se puede aplicar de 1 a 2 gotas cada hora.

Ungüento oftálmico estéril:
Aplicar una pequeña cantidad (un centímetro de ungüento) en el ojo afectado 2 o 3 veces al día.

Uso en insuficiencia hepática y renal:
No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración
Vía oftálmica.
Para prevenir la absorción de las gotas a través de la mucosa nasal, especialmente en recién nacidos o niños,

debe ocluirse el conducto nasolagrimal con el dedo de 2 a 3 minutos después de la administración de las gotas. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros aminoglucósidos o a alguno de los excipientes.

Carcinogenesis:

Mutagenicidad:
Según referencias bibliográficas, los estudios realizados, los antibióticos aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, aminodeoxikanamicina, dibekacina y ribostamicina, no son mutagénicos.

Teratogenicidad:
Según referencias bibliográficas, después de administración sistémica a ratas preñadas de dosis aproximadamente 500 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, gentamicina ha demostrado reducir el peso corporal, peso renal y recuento glomerular medio en crías de rata. Además, estudios preclínicos con kanamicina y estreptomicina vía intramuscular e intraperitoneal administrados a animales preñados han mostrado ototoxicidad fetal. Sin embargo, no se dispone de estudios bien controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Tampoco hay estudios preclínicos de fertilidad con gentamicina.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito en el ojo, molestia e hiperemia ocular.

Tabla resumen de reacciones adversas:
Según referencias bibliográficas, las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 hasta <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100), raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000), o muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación por Órganos	Frecuencia	Término preferido MedDRA (v.14.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad (ocular)
Trastornos oculares	Frecuentes	Fotofobia, prurito en el ojo, molestia ocular, hiperemia ocular
	Poco frecuentes	Queratitis, visión borrosa, ojo seco

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.

Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.
El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si con el uso de este medicamento aparecen signos de reacciones graves o

de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

Puede aparecer sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a la gentamicina oftálmica pueden serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.

En pacientes tratados con gentamicina vía sistémica o cuando se aplica por vía tópica en heridas abiertas o piel dañada, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque estas reacciones no se han descrito tras de la administración oftálmica de gentamicina, se recomienda precaución especialmente cuando se usa concomitantemente este u otros aminoglucósidos administrados por vía sistémica.

Como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En caso de sobreinfección, el medicamento debe suspenderse y debe instaurarse el tratamiento apropiado.

Para ungüentos no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por este motivo, debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto durante el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes
Oftagen® Solución Oftálmica 0,3%
Este medicamento contiene 0.010 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo).
Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento. Este medicamento contiene 0.758 g de Fosfato Bisódico Anhidro y 1.160 g de Bifosfato de Sodio Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio.

Oftagen® ungüento oftálmico 0,3%
Contiene Timerosal, puede producir reacciones alérgicas.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier otro colirio, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se dispone de datos adecuados sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración subcutánea de gentamicina. No cabe esperar efectos en el embarazo puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se recomienda la utilización de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia:
La gentamicina se excreta en la leche materna tras administración sistémica. Se desconoce si tras administración oftálmica la gentamicina se excreta en la leche materna. No cabe esperar efectos en lactantes puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se puede excluir que existe un riesgo para el lactante. Debe decidirse la conveniencia de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento valorando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de gentamicina sobre la

fertilidad.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Sin embargo, no se han descrito interacciones clínicas relevantes. Dada la baja concentración sistémica de gentamicina después de la administración oftálmica de este medicamento es poco probable que se produzca interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede ser eliminada de los ojos con agua templada si se aplica inmediatamente después de la administración de la solución o ungüento.
Debido a las características de esta preparación, no son de esperar efectos tóxicos con una sobredosis oftálmica de este medicamento, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

OFTAGEN COMPUESTO

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

OFTAGEN Compuesto es una combinación esteroide-antibiótico de uso oftálmico

Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Gentamicina (como sulfato)	3 mg
Betametasona fosfato disódico	1 mg
Excipientes c.s.	

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:

Gentamicina (como sulfato)	3 mg
Betametasona fosfato disódico	1 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario con 5 ml
Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

Es una combinación esteroide-antibiótico indicada en el tratamiento en aquellas afecciones oculares que se caracterizan por la presencia de un componente infeccioso junto a una respuesta inflamatoria. La Betametasona suprime la respuesta inflamatoria de los tejidos, disminuyendo la intensidad de la vasodilatación, hiperemia, exudación, infiltración leucocitaria. También tiene la propiedad de inhibir la respuesta alérgica de los tejidos, principalmente en las dermatitis oculares (eczema alérgico). Por otra parte, esta acción se refuerza por la presencia de Gentamicina sulfato, activa contra un gran número de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Es sensible especialmente frente a *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis* y Proteur indol positivo. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosas* también son sensibles.

MECANISMO DE ACCIÓN
La gentamicina es bactericida, ya que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose con la subunidad ribosomal 30S de la bacteria.

Mientras que betametasona logra la disminución de la inflamación gracias a diversos mecanismos, betametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína anti-inflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2, deteniendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas. Betametasona se une a los receptores de glucocorticoides (GR) que se encuentran en el citoplasma. La activación de estos receptores produce un aumento en la expresión de genes anti-inflamatorios (por ejemplo, lipocortin, endopeptidasas, los inhibidores del activador del plasminógeno). Betametasona también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes, genes que son los que participan en la síntesis de la colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y

quimioquinas.

FARMACOCINÉTICA
La absorción de gentamicina luego de la administración local en el ojo es pobre, estudios en conejos sugieren que la gentamicina se absorbe en el humor acuoso después de la aplicación tópica del ungüento o solución oftálmica, sin embargo no se detectan antibióticos en el humor vítreo. Puede llegar a existir una pequeña absorción del fármaco cuando la córnea se encuentra erosionada.

Tras la administración tópica de corticoides en el saco conjuntival, estos son absorbidos en el humor acuoso, y se produce absorción sistémica. Sin embargo, debido a que la dosis de corticosteroides tópicos oftálmicos es menor que cuando los medicamentos se administran de forma sistémica, por lo general no existe evidencia clínica de la absorción sistémica.

Indicaciones:

OFTAGEN está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas de las estructuras superficiales del ojo producidas por microorganismos sensibles a gentamicina; asociadas a cuadros inflamatorios y alérgicos, como son conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis.

Indicado como profilaxis de las infecciones post operatorias del ojo.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis Usual solución oftálmica estéril: la dosis usual recomendada es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 4 horas

Dosis Usual ungüento oftálmico estéril: aplicar una pequeña cantidad (un centímetro de ungüento) en el ojo afectado 2 veces en el día.

Cuando el preparado oftálmico se aplica en el ojo por más de 2 semanas es aconsejable practicar exámenes médicos de control.

Contraindicaciones:

OFTAGEN esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula y en aquellos pacientes que anteriormente hayan presentado hipersensibilidad a cualquier antibiótico aminoglucósido, o hipersensibilidad a algún glucocorticiode.

Esta contraindicado en caso de infecciones oculares fúngicas o víricas. Esta combinación está contraindicada después de la eliminación de un cuerpo corneal extraño, en cataratas, glaucoma y sospecha de herpes ocular.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos comunicados más comúnmente tras la administración de gentamicina oftálmica son la sensación de ardor y la irritación ocular después de la administración de la gota. Otros efectos adversos comunes asociados al tratamiento con gentamicina por vía oftálmica son defectos epiteliales conjuntivos e hiperemia conjuntival. Rara vez se ha reportado la aparición de conjuntivitis pseudomembranosa como reacción adversa.

Se han descrito como reacciones adversas tras la administración cortocosteroides, el aumento de la presión intraocular (tratamientos prolongados, 1 a 6 semanas), glaucoma, retraso en la cicatrización de heridas, y la formación de cataratas. En raras ocasiones, tras la administración de corticosterides, se ha reportado ardor transitorio, irritación local, visión borrosa, fotofobia, molestias oculares o dolor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, prurito, costras en el margen palpebral, sensación pegajosa, sequedad ocular, edema, queratitis, lagrimeo. Midriasis y ptosis también se han producido.

Precauciones y Advertencias:

El uso de gentamicina puede dar lugar al crecimiento de organismos no susceptibles a gentamicina, incluidos hongos. Si se produce superinfección durante la terapia con gentamicina, debe interrumpirse la administración de este medicamento y debe iniciarse el tratamiento de la infección según prescripción médica.

Se han reportado pacientes con queratitis producto del uso de contenedores multidosis de medicamentos oftálmicos tópicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o alteración de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser informados de que con el fin de evitar contaminar el colirio o ungüento de OFTAGEN compuesto, se debe evitar que la punta del gotario o pomo entre en contacto con la superficie del ojo. Daños graves en el ojo y la subsiguiente pérdida de visión puede resultar del uso de soluciones oftálmicas contaminadas.

Los corticosteroides tópicos, cuando se utilizan en combinación con gentamicina, pueden enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, o pueden suprimir las reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos u otros ingredientes de la fórmula. La posibilidad de que los corticoides induzcan efectos adversos oculares, incluyendo aumento de la presión intraocular, glaucoma, retraso en la cicatrización de heridas y formación de cataratas, también debe ser considerada, al momento de prescribir este medicamento.

Se debe sospechar de infección fúngica en pacientes con ulceración corneal persistente que han sido o están recibiendo estos medicamentos, si se produce la infección por hongos el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Si la infección bacteriana no responde al tratamiento, el medicamento debe suspenderse, para posteriormente instaurar el tratamiento apropiado. Los pacientes deben ser advertidos de buscar consejo médico si se presenta alguna enfermedad ocular intercurrente (por ejemplo, trauma, cirugía ocular o infección).

La administración de corticosteroides tópicos puede disminuir de la resistencia a la infección, independiente del organismo que la cause. No utilizar este medicamento más allá de un mes después de la apertura del frasco o pomo.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos cuando se administran en altas dosis por vía oftálmica en animales preñados. La seguridad del uso de corticosteroides oftálmicos durante el embarazo no ha sido establecida. Los corticosteroides por vía oftálmica deben utilizarse en mujeres embarazadas, sólo cuando los beneficios superan los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No se sabe si los corticosteroides administrados por vía tópica se distribuyen en la leche o si pueden suprimir el crecimiento o causar algún otro efecto adverso en los lactantes. Se deben considerar el riesgo para el bebé en relación con la toxicidad inherente de la droga.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con el uso oftálmico de OFTAGEN compuesto.

Sobredosificación:

No existe información acerca de la sobredosificación por gentamicina o gentamicina asociado a betametasona por vía oftálmica. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

OFTALER

Antihistamínico oftálmico



Descripcion:

OFTALER contiene ketotifeno, un derivado del benzocicloheptatiofeno con actividad antihistamínica y antialérgica potente.

Composición:

OFTALER
Cada 1 mL (29 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,25 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,025 g
Excipientes: Conforme a la última fórmula autorizada en el registro

Presentaciones:

OFTALER: Frasco gotario con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos
código ATC: S01GX08
El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales in vivo y los estudios in vitro sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos.

Propiedades farmacocinéticas:
La literatura indica que se han realizado estudios en 18 voluntarios sanos con ketotifeno oftálmico, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).
La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración.

Datos preclínicos de seguridad:
Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de ketotifeno oftálmico en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Vía ocular
Dosis: Según prescripción médica.
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Posología:
OFTALER (Ketotifeno 0,025%)
Adultos, ancianos y niños (a partir de 3 años de edad): una gota en el saco conjuntival, dos veces al día.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años.

Método de administración:
El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del producto.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares:
Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal.
Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: Somnolencia

Reacciones adversas a medicamentos procedentes de la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente

dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las 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.

Precauciones y Advertencias:

- Los lentes de contacto deben ser removidos para administrar la solución; pueden volver a colocarse luego de 15 minutos
- Los pacientes con visión borrosa deberían evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada.
- Sólo para uso oftálmico
- Después de su uso tapar inmediatamente.
- Evítese el contacto directo de la punta del gotario con el globo del ojo.
- Manténgase alejado del alcance de los niños.
- No se recomienda administrar a niños menores de 3 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

Lactancia:
Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. OFTALER o OFTALER FORTE puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad:
No hay datos disponibles de los efectos del fumarato de ketotifeno en la fertilidad en humanos.

Interacciones:

Si se está administrando concomitantemente OFTALER o OFTALER FORTE con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones.
El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con OFTALER o OFTALER FORTE, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

Sobredosificación:

No se conocen casos de sobredosis. No se han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, de la luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas

OFTALER FORTE

Antihistamínico oftálmico



Descripcion:

OFTALER contiene ketotifeno, un derivado del benzocicloheptatiofeno con actividad antihistamínica y antialérgica potente.

Composición:

OFTALER FORTE
Cada 1 mL (30 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,05 g
Excipientes: Conforme a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Presentaciones:

OFTALER FORTE: Frasco gotario con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos
código ATC: S01GX08
El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales in vivo y los estudios in vitro sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos.

Propiedades farmacocinéticas
La literatura indica que se han realizado estudios en 18 voluntarios sanos con ketotifeno oftálmico, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).
La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración.

Datos preclínicos de seguridad:
Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de ketotifeno oftálmico en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Vía ocular
Dosis: Según prescripción médica.
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Posología:
OFTALER FORTE (Ketotifeno 0,05%)
Adultos y ancianos: Instilar 1-2 gotas de solución oftálmica 2 a 4 veces al día.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años.

Método de administración:
El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del producto.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares:
Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal.
Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: Somnolencia

Reacciones adversas a medicamentos procedentes de la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente

dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las 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.

Precauciones y Advertencias:

- Los lentes de contacto deben ser removidos para administrar la solución; pueden volver a colocarse luego de 15 minutos
- Los pacientes con visión borrosa deberían evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada.
- Sólo para uso oftálmico
- Después de su uso tapar inmediatamente.
- Evítese el contacto directo de la punta del gotario con el globo del ojo.
- Manténgase alejado del alcance de los niños.
- No se recomienda administrar a niños menores de 3 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

Lactancia:
Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. OFTALER o OFTALER FORTE puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad:
No hay datos disponibles de los efectos del fumarato de ketotifeno en la fertilidad en humanos.

Interacciones:

Si se está administrando concomitantemente OFTALER o OFTALER FORTE con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones.
El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con OFTALER o OFTALER FORTE, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

Sobredosificación:

No se conocen casos de sobredosis. No se han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, de la luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas

OFTALIRIO

Descongestionante Antihistamínico oftálmico



Bibliografia:

Ficha Técnica del producto Nafazolina hidrocloruro 0,25mg/mL / Antazolina fosfato 5mg/mL Colirio en Solución publicado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Fecha revisión: Junio 2016.

Descripcion:

OFTALIRIO contiene nafazolina/antazolina, una asociación con actividad descongestionante y antialérgico ocular.

Composición:

Cada 1 mL (24 gotas) de solución oftálmica contiene:
Nafazolina clorhidrato 0,5 mg
Antazolina fosfato 5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:
Nafazolina clorhidrato 0,050 g
Antazolina fosfato 0,500 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomiméticos usados como descongestivos. Nafazolina, combinaciones con, código ATC: S01GA51.

OFTALIRIO combina los efectos de un antihistamínico, la antazolina y un vasoconstrictor, la nafazolina. Que pueden producir una mejora de los síntomas como picor, quemazón, enrojecimiento y lagrimeo en afecciones como conjuntivitis alérgica.
Nafazolina hidrocloruro es un simpaticomimético, una imidazolina descongestiva, compuesto con actividad -adrenérgica que produce vasoconstricción. Actúa como descongestivo oftálmico. Produce acción vasoconstrictora conjuntival y así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular.
Se cree que puede tener preferencia por los receptores alfa-2, de ahí que produce más depresión que estimulación del SNC.
Nafazolina no activa los receptores de histamina 1 o 2 ni los beta-adrenérgicos.
Antazolina fosfato es un antihistamínico de la clase etilenodiaminas. Es un antagonista de los receptores H1 de la

histamina y, por tanto, contrarresta los síntomas de la conjuntivitis alérgica mediada por histamina; actúa bloqueando muchas de las reacciones alérgicas.

Propiedades farmacocinéticas
El preparado actúa a nivel local. La respuesta inicial de nafazolina, es decir, la descongestión ocular se produce a los 5 minutos, aproximadamente. La duración de acción es de unas 8 horas de una sola dosis. El porcentaje de absorción de los ingredientes activos es escaso o prácticamente despreciable a nivel general si se usa localmente de acuerdo con las instrucciones de uso.

Datos preclínicos sobre seguridad
En estudios realizados en conejo albino, la asociación de antazolina y nafazolina mostró un buen nivel de tolerancia ocular.
Los estudios en animales parecen indicar que la sedación inducida por nafazolina es debida a la sincronización del EEG a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos a nivel central.

Indicaciones:

Alivio temporal de la conjuntivitis alérgica, con manifestaciones como enrojecimiento, irritación, picor, quemazón, lagrimeo, tras el contacto con el alergeno, como son: polen, ácaros del polvo, humo del tabaco, resplandor del sol, otros agentes.

Posología y Administración:

Vía oftálmica.
Posología
Adultos: Se instilarán 1 ó 2 gotas en cada ojo afectado 3 ó 4 veces al día, o cada 3 o 4 horas, según la intensidad de los síntomas.
La duración del tratamiento no debe ser superior a 3-5 días (podría producirse congestión de rebote).
Si los síntomas no se resuelven en este período de tiempo, se debe evaluar la situación clínica y controlar la persistencia de condiciones oculares subyacentes.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de OFTALIRIO en niños.

Dosis Usual: 1 a 2 gotas instiladas en cada ojo, 3 a 4 veces al día, o en menor frecuencia, de acuerdo como se presentan los síntomas

Forma de administración:
Instrucciones para la correcta administración del medicamento:
Con la cabeza inclinada hacia atrás, separar hacia abajo el párpado inferior y dejar caer las gotas en el saco conjuntival (espacio entre el ojo y el párpado), mientras se dirige la mirada hacia arriba. Cerrar los ojos suavemente y mantenerlos cerrados durante algunos segundos.
Antes de usar otras medicaciones oftálmicas, esperar como mínimo 5 minutos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a los agentes adrenérgicos o a alguno de los excipientes incluidos en la composición de este medicamento.
Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones Adversas:

Puede presentarse dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular (P.I.O.) y efectos sistémicos debidos a la absorción.

También se ha informado de la aparición de:

Trastornos oculares:
Con poca frecuencia: enrojecimiento continuo e irritación.
Con frecuencia no conocida: conjuntivitis, dolor en los ojos, escozor, quemazón y lagrimeo moderados y transitorios, cambios en la visión, neblina difusa del epitelio con el uso excesivo.
En muy raras ocasiones: opacidades en la córnea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
En pacientes predispuestos en general y en uso con mayor cantidad o frecuencia de la recomendada, podrían producirse: palpitaciones, dolor de cabeza, temblor, debilidad, sudoración y aumento de la presión sanguínea.

Trastornos del sistema inmunológico:
Reacción alérgica a alguno de los componentes.

Precauciones y Advertencias:

Se requiere precaución en los siguientes casos:
- Anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano)
- Asma bronquial
- Enfermedad cardiovascular
- Arterioesclerosis cerebral
- Hipertensión
- Enfermedades del tiroides
- Diabetes mellitus (podría empeorarse una hiperglucemia si se produce absorción sistémica de nafazolina)
- Enfermedades de los ojos
- Infección o lesión en los ojos
- En uso conjunto con inhibidores de la mono aminooxidasa (IMAOs).

No usar por periodos de tiempo superiores a 3-5 días.
No usar lentes de contacto durante el uso oftálmico de este medicamento.

Recomendaciones para la utilización de colirios en solución:
Por tratarse de un preparado estéril, se recomienda seguir las siguientes instrucciones:
- Cada paciente utilizará su propio envase.
- Es conveniente que la aplicación del colirio en solución se realice con pulcritud evitando cualquier contacto con el goteador. Tapar el frasco después de cada aplicación y mantenerlo perfectamente cerrado.
- Finalizado el uso establecido deberá desecharse el resto del preparado aunque no se haya consumido en su totalidad.
- Desechar al mes de abierto el envase o antes si se observa cambio de color o se produce enturbiamiento.
Si la sintomatología empeora o dura más de 72 horas, se reconsiderará la situación clínica.

Pacientes de edad avanzada:
Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio en cada ml. El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.
Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro

de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos relativos al uso oftálmico de nafazolina combinada con antazolina en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse OFTALIRIO en mujeres embarazadas.

Lactancia:
Se desconoce si la nafazolina combinada con antazolina administradas por vía oftálmica se excretan en la leche materna, por lo que no debe utilizarse OFTALIRIO durante la lactancia.

Interacciones:

Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mono-aminooxidasa (IMAO) deben usar este medicamento con precaución ya que puede producir una crisis hipertensiva debido al componente simpaticomimético.

Sobredosificación:

Debido a las características de este preparado no son de esperar fenómenos de intoxicación con el uso tópico del medicamento a las dosis recomendadas.
En caso sobredosis o ingestión accidental, especialmente en niños pequeños, pueden aparecer signos de afectación del sistema nervioso central (S.N.C.) tales como sedación acusada, depresión del SNC, marcada reducción de la temperatura corporal y coma. Con excesivas dosis de nafazolina pueden producirse también efectos adversos cardiovasculares, tales como: palpitaciones, hipertensión que puede ir seguida de hipotensión, arritmias; también dolor de cabeza, mareo, somnolencia o insomnio.
En los casos informados de ingestión accidental de descongestivos del grupo imidazolina, los pacientes que presentaron síntomas tuvieron un inicio de los mismos que osciló entre casi inmediatamente o 30 minutos hasta 4 horas. Casi todos los casos los síntomas se resolvieron dentro de 24 horas.
Tras la ingestión, especialmente por niños, pueden presentarse síntomas como nauseas, vómitos, letargo, taquicardia, dificultad respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación, midriasis, estupor, hipotermia, babeo, y coma.

El tratamiento en caso de sobredosificación es sintomático.
El tratamiento de la intoxicación consiste en proporcionar soporte respiratorio y de la función cardiovascular, y monitorización, que pueden requerirse hasta 24 horas.
Los fluidos y electrolitos deben monitorizarse cuidadosamente.
Tras la sospecha de ingestión los pacientes deben ser observados un mínimo de 6 horas y si están asintomáticos tras este tiempo pueden ser dados de alta.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 25°C. Protegido de la luz.

OFTASONA-N

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

OFTASONA-N es una asociación de neomicina y betametasona, un antibiótico aminoglicósido de amplio espectro y un potente corticoide.

Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Neomicina (como sulfato)	3.5 mg
Betametasona disodio fosfato	1 mg
Excipientes c.s.	

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:

Neomicina (como sulfato)	3.5 mg
Betametasona disodio fosfato	1 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario de 10 mL
Ungüento oftálmico: Pomo de 3 gr

Propiedades Farmacológicas:

OFTASONA-N es una asociación de dos principios activos: un corticoide y un antibiótico aminoglicósido de amplio espectro. La combinación de estos dos principios activos, constituye una terapia útil en el tratamiento de afecciones oculares que se caracterizan por la presencia de un componente infeccioso y una respuesta inflamatoria.

Neomicina es activa frente a casi todos los organismos gram negativos, con la excepción de Pseudomonas aeruginosa y microorganismos anaerobios, como los Bacteroides. De los microorganismos grampositivos, los estafilococos son muy sensibles. Todos los estreptococos y bacilos gram positivos son resistentes. In vitro, neomicina es activa contra *Escherichia coli, Klebsiella* y *Enterobacter*, sin embargo, la neomicina no es activa contra la flora anaeróbica intestinal.

Los corticosteroides, como betametasona, son aplicados por vía oftálmica para el alivio sintomático de las condiciones alérgicas o como agentes anti-inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y del segmento anterior del globo. Los corticosteroides administrados por vía oftálmica también pueden ser utilizados de manera profiláctica después de una cirugía ocular (por ejemplo, la extracción de la catarata, la cirugía de glaucoma, trasplante de córnea) para evitar la inflamación, el dolor y la cicatrización.

Los corticosteroides oftálmicos son administrados en combinación con terapia anti-infecciosa para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas oculares. Debe tenerse presente que la administración de corticoides puede producir la supresión de los de signos y síntomas de la infección o de alguna reacción de hipersensibilidad.

MECANISMO DE ACCIÓN
Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a la unión de neomicina a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, dando lugar a defectos de alineación o reconocimiento del ARN mensajero, interrumpiendo formación de la cadena peptídica. El ARN mensajero es reconocido de mala manera por las regiones del ribosoma, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Betametasona logra la disminución de la inflamación gracias a diversos mecanismos, betametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína anti-inflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2, deteniendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas. Betametasona se une a los receptores citoplasmático de glucocorticoides (GR) activando la expresión de genes anti-inflamatorios (por ejemplo, lipocortin, endopeptidasas, los inhibidores del activador del plasminógeno). Betametasona también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes, genes que son los que participan en la síntesis de la colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

FARMACOCINÉTICA
Tras la administración oftálmica, la penetración que posee neomicina en la cornea es mala. Tras la administración tópica de corticoides en el saco conjuntival, estos son absorbidos en el humor acuoso, y se produce absorción sistémica. Sin embargo, debido a que la dosis de corticosteroides tópicos oftálmicos es menor que cuando los medicamentos se administran de forma sistémica, por lo general no existe evidencia clínica de la absorción sistémica.

Indicaciones:

OFTASONA-N está indicado para el tratamiento de los procesos infecciosos producidos por gérmenes sensibles a la neomicina acompañados de un componente inflamatorio.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:
Solución oftálmica estéril: 1 gota en el ojo afectado 3 a 6 veces al día.
Ungüento oftálmico: Una pequeña cantidad (1 cm.) en el ojo afectado 3 a 6 veces al día.

Contraindicaciones:

OFTASONA-N está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la formula y en aquellos pacientes que anteriormente hayan presentado hipersensibilidad a cualquier antibiótico aminoglicósido, o hipersensibilidad a algún glucocorticiode.

Contraindicado en caso de infecciones oculares fúngicas, víricas, lesiones tuberculosas o ulceras del ojo y la cornea. No se debe administrar este medicamento a pacientes con antecedentes personales o familiares de glaucoma.

Este tipo de medicamentos generalmente están contraindicados después de la remoción de un cuerpo corneal extraño

Reacciones Adversas:

Se han descrito como reacciones adversas tras la administración de cortocosteroides, el aumento de la presión intraocular (tratamientos prolongados, 1 a 6 semanas), glaucoma, retraso en la cicatrización de heridas y la formación de cataratas. En raras ocasiones, tras la administración de corticosterides, se ha reportado ardor transitorio, irritación local, visión borrosa, fotofobia, molestias oculares o dolor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, prurito, costras en el margen palpebral, sensación pegajosa, sequedad ocular, edema, queratitis, lagrimeo. Midriasis y ptosis también se han producido.

El uso prolongado puede causar opacificación del cristalino y queratinización superficial. En pacientes con ulceras en la cornea, el uso de esta combinación podría retardar la cicatrización y favorecer aparición de la superinfección.

Precauciones y Advertencias:

El uso de neomicina puede dar lugar al crecimiento de organismos no susceptibles a neomicina, incluidos hongos. Si se produce superinfección durante la terapia con neomicina, debe interrumpirse la administración de este medicamento y debe iniciarse el tratamiento que corresponda a la infección.

Se han reportado pacientes con queratitis producto del uso de contenedores multidosis de medicamentos oftálmicos tópicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes. Los pacientes deben ser informados de que con el fin de evitar contaminar el colirio o ungüento de OFTASONA N, se debe evitar que la punta del gotario o pomo entre en contacto con la superficie del ojo. Daños graves en el ojo y la subsiguiente pérdida de visión puede resultar del uso de soluciones oftálmicas contaminadas.

Los corticosteroides tópicos pueden disminuir la resistencia o enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, o pueden suprimir las reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos u otros ingredientes de la formula. La posibilidad de que los corticoides induzcan efectos adversos oculares, incluyendo aumento de la presión intraocular, glaucoma, retraso en la cicatrización de heridas y formación de cataratas, también debe ser considerada, al momento de prescribir este medicamento.

Se debe sospechar de infección fúngica en pacientes con ulceración corneal persistente que han recibido o están recibiendo estos medicamentos, si se produce la infección por hongos el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Si la infección bacteriana no responde al tratamiento, el medicamento debe suspenderse, para posteriormente instaurar el tratamiento apropiado. Los pacientes deben ser advertidos de buscar consejo médico si se presenta alguna enfermedad ocular intercurrente (por ejemplo, trauma, cirugía ocular o infección).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Es preferible por precaución no administrar este medicamento durante el embarazo. Los datos disponibles son insuficientes para determinar los posibles efectos tóxicos sobre el feto.

Lactancia: Es posible el tratamiento en mujeres que dan de mamar, siempre que el tratamiento dure 10 días. Si el tratamiento es más prolongado, no se recomienda su administración.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con el uso de OFTASONA-N. En caso de tratamiento concomitante con otro colirio, se recomienda administrarlo con un intervalo de 15 minutos entre un colirio y el otro.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por betametasona ni por neomicina administrados por vía oftálmica. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

OFTASONA-P

Corticoide oftálmico



Descripcion:

OFTASONA -P contiene betametasona, un corticoide oftálmico.

Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:
Betametasona fosfato sódico 1 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Betametasona es un corticosteroide, que administrado por vía ocular tiene la propiedad de suprimir la inflamación de los tejidos, disminuyendo la intensidad de la vasodilatación, hiperemia, exudación e infiltración leucocitaria. Tiene además la capacidad de disminuir la respuesta alérgica de los tejidos.

Los corticosteroides son aplicados por vía tópica en la conjuntiva para el alivio sintomático de las condiciones de alergia e inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea y del segmento anterior del globo, como la conjuntivitis alérgica o vernal, queratitis, uveitis, iritis, y ciclitis. Los corticosteroides también son utilizados por vía tópica como agentes anti-inflamatorios en la conjuntiva corneal y escleral. Corticosteroides tópicos oftálmicos también se utilizan como profilaxis después de la cirugía ocular (por ejemplo, la extracción de la catarata, la cirugía de glaucoma, trasplante de córnea) para evitar la inflamación, el dolor y la cicatrización, sin embargo es posible que este tipo de medicamentos puedan retrasar la curación de la herida.

MECANISMO DE ACCIÓN
Betametasona posee múltiples acciones por las cuales se producen los efectos antiinflamatorios y antialérgicos. La disminución de la inflamación se produce gracias a que betametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína antiinflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2 frenando la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas. Betametasona se une a los receptores citoplasmáticos de corticosteroide (CR) y promueve la expresión de los genes antiinflamatorios (por ejemplo, lipocortin, inhibidores del activador del plasminógeno, etc.). Betametasona posee actividad anti-alérgica gracias a que disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero que alteran la transcripción de algunos genes, genes que son los que participan en la síntesis de la colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

FARMACOCINÉTICA
Tras la administración de distintos corticoides en el saco conjuntival, los medicamentos son absorbidos en el humor acuoso, y se produce absorción sistémica. Sin embargo, debido a la dosis de corticosteroides administrados oftálmicamente es menor que cuando los medicamentos se administran de forma sistémica, la evidencia clínica de la absorción sistémica por lo general no ocurre.

Indicaciones:

OFTASONA-P está indicado para el tratamiento de conjuntivitis alérgica, lesiones inflamatorias del segmento anterior del ojo, causadas por factores térmicos, químicos, post-operatorios y por radiación

Posología y Administración:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:
Vía de administración: Oftálmica

Dosis usual solución oftálmica estéril: 1 gota en el ojo afectado cada 2 a 5 veces al día.

Contraindicaciones:

OFTASONA-P esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a betametasona u otro corticosteroide o en caso de hipersensibilidad a cualquier otro componente de la fórmula.

Reacciones Adversas:

Se han descrito aumento de la presión intraocular tras la administración de corticoesteroides por vía oftálmica La magnitud del aumento de la PIO depende del corticosteroide utilizado, su concentración, frecuencia y duración del tratamiento. La hipertensión ocular, clínicamente importante, puede producirse tras el tratamiento durante 1-6 semanas y generalmente es reversible en unas semanas tras la interrupción del medicamento. Su uso prolongado (por lo general más de 1 año), puede causar glaucoma de ángulo abierto, lesión del nervio óptico, defectos en la agudeza visual y del campo visual. Los pacientes que poseen mayor probabilidad de experimentar un incremento en la PIO son los que tienen glaucoma primario de ángulo abierto (o alguno de sus familiares), pacientes con diabetes mellitus y miopía.

En raras ocasiones los pacientes han descrito ardor transitorio o irritación local tras la aplicación oftálmica. Sensación de malestar en el ojo o dolor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, visión anormal / borrosa, prurito, costras palpebrales, sensación pegajosa, sequedad ocular, edema conjuntival, tinción corneal, queratitis, lagrimeo, edema, irritación, úlcera corneal, eritema palpebral, edema corneal, infiltrado, o erosión corneal también se han reportado con corticosteroides tópicos oftálmicos midriasis, ptosis, queratitis.

El uso prolongado (por lo general durante más de 2 años) de los corticosteroides tópicos oftálmicos puede causar cataratas subcapsulares. Con el uso prolongado o dosis altas de enfermedades donde hay adelgazamiento de la córnea y la esclerótica, se ha producido perforación del globo. En dosis altas, corticoides tópicos oftálmicos pueden retrasar la cicatrización de la córnea.

Debido a que puede existir absorción sistémica tras la aplicación oftálmica del corticoide, existe la posibilidad de experimentar efectos adversos sistémicos. Algunos son dolor de cabeza, hipotensión, rinitis, faringitis, y alteración del gusto.

Precauciones y Advertencias:

Debido a una aparente asociación entre el uso de corticosteroides y el infarto reciente al miocardio se ha sugerido que los corticosteroides, en general, deben utilizarse con precaución en estos pacientes.

Debido a sus propiedades inmunosupresoras se pueden desarrollar infecciones oculares como resultado de la administración de corticosteroides.

Los pacientes deben ser informados de que un manejo inadecuado de las soluciones oculares puede provocar la contaminación de la solución oftálmica por bacterias, las cuales pueden causar distintas infecciones oculares. Los pacientes deben evitar que la punta del gotario entre en contacto con el ojo o las estructuras adyacentes. Daños graves en el ojo y la subsiguiente pérdida de visión puede resultar del uso de soluciones oftálmicas contaminadas.

Los corticosteroides pueden reducir la resistencia a las infecciones bacterianas, víricas o por hongos y enmascarar los signos clínicos de una infección, o pueden suprimir las reacciones de hipersensibilidad a las sustancias en el producto. La terapia con corticosteroides debe interrumpirse si se produce la infección por hongos.

Si se produce infección bacteriana se debe instaurar la terapia antibiótica correspondiente y si la infección no responde con prontitud, el corticosteroide debe ser suspendido

El tratamiento crónico con corticosteroides oftálmicos sólo debe utilizarse bajo la estrecha supervisión de un oftalmólogo. En los pacientes que reciben tratamientos con corticosteroides oftálmicos por tiempo prolongado (durante 10 días o más) pueden experimentar un incremento de la presión intra-ocular (PIO).

No utilizar este medicamento más allá de un mes después de la apertura del frasco

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han demostrado que algunos corticosteroides son teratogénicos cuando se aplican en altas dosis sobres los ojos de los animales preñados. La seguridad del uso intensivo o prolongado de corticosteroides oftálmicos en el embarazo no ha sido establecida. Los corticosteroides deben utilizarse en mujeres embarazadas, sólo cuando los posibles beneficios superan los riesgos potenciales. Las mujeres deben ser instruídas para informar a sus médicos si quedan o desean quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con este medicamento.

Lactancia: No se sabe si los corticosteroides administrados por vía tópica se distribuyen en la leche o si se puede suprimir el crecimiento o causar otros efectos adversos en los lactantes. Se deben considerar el riesgo para el bebé en relación con la toxicidad inherente de la droga.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con el uso de betametasona por vía oftálmica.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por betametasona. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

OFTAVIR

Antiviral oftálmico



Descripcion:

OFTAVIR contiene aciclovir, un antiviral oftálmico

Composición:

Cada 100 gramos de ungüento oftálmico contiene:
Aciclovir 3 g.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo de 3,5 gr

Propiedades Farmacológicas:

Aciclovir es un análogo nucleósido sintético con actividad inhibitoria contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2), y virus varicella-zoster (VVZ) tanto in vitro como in vivo. La actividad inhibitoria de aciclovir es muy selectiva, ya que debe ser activado a través de una fosforilación realizada por la enzima viral timidina kinasa (TK). La afinidad de aciclovir por timidina quinasa no viral es aproximadamente 200 veces menor que la afinidad que posee por la timidina quinasa codificada por el VHS. Esto permite que las concentraciones necesarias de aciclovir activado se produzcan principalmente al interior de las células infectadas por el virus.

Aciclovir debe encontrarse como trifosfato para ser activo al interior de la célula infectada. Aciclovir sin fosforilar, aciclovir monofosfato y difosfato se cree que tienen un mínimo o ningún efecto sobre la ADN polimerasa y por lo tanto no tienen actividad antiviral.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aciclovir es un análogo nucleósido de la guanosina. La enzima timidina kinasa (TK) convierte aciclovir en aciclovir monofosfato. El monofosfato es convertido en difosfato por la enzima celular guanilato kinasa y en trifosfato por una serie de enzimas celulares. In vitro, aciclovir trifosfato detiene la replicación del ADN viral gracias a la inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral, a la incorporación y finalización del crecimiento de la cadena de ADN viral, y la inactivación de la DNA polimerasa viral.

FARMACOCINÉTICA

Aciclovir experimenta una rápida absorción a través del epitelio corneal y los tejidos oculares superficiales, alcanzando concentraciones tóxicas para los virus en el humor acuoso.

Después de la aplicación de aciclovir en ungüento oftálmico, no se ha podido detectar la presencia de aciclovir en el torrente sanguíneo utilizando los métodos actuales, pero se pueden detectar pequeñas cantidades en la orina. Sin embargo, estas concentraciones no son terapéuticamente significativas.

Indicaciones:

OFTAVIR está indicado en el tratamiento selectivo de la queratitis por virus herpes simplex. Coadyuvante del tratamiento sistémico del Herpes Zoster con compromiso ocular

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual ungüento oftálmico estéril: Aplicar una pequeña cantidad (un centímetro de ungüento) en el ojo afectado 5 veces al día, a intervalos de aproximadamente 4 horas. El tratamiento deberá seguir por lo menos 3 días después de haber obtenido la curación del ojo afectado.

Recomendaciones de administración:
El ungüento deberá situarse en el lado interno del saco conjuntival inferior y se recomienda mantener el ojo cerrado durante 30 segundos después de la aplicación.

Contraindicaciones:

OFTAVIR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir, valaciclovir o a algún componente de la fórmula.

Reacciones Adversas:

En una pequeña proporción de los pacientes puede aparecer inmediatamente después de la aplicación de aciclovir oftálmico, irritación leve y transitoria o inflamación local como blfaritis blefaritis y conjuntivitis. Se han registrados algunos casos de queratopatías punteadas superficial, que no han precisado la interrupción del tratamiento y han remitido sin otras secuelas.

Precauciones y Advertencias:

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que se produzca transitoriomente irritación leve inmediatamente después de la aplicación. Para no contaminar el ungüento se debe evitar que la punta del pomo entre en contacto con la superficie del ojo. Daños graves en el ojo y la subsiguiente pérdida de visión pueden resultar del uso de soluciones oftálmicas contaminadas.

Al usar este producto los pacientes deben evitar el uso de lentes de contactos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo*:* No se han realizado las pruebas necesarias para acreditar la inocuidad de aciclovir administrado por vía oftálmica durante el embarazo. Estudios en animales, donde se administró aciclovir por vía intravenosa a conejos, y de forma oral en ratones, mostraron anomalías fetales que principalmente afectaron a la cabeza y la cola; esto se observó con altas dosis de aciclovir. La droga atraviesa la placenta en humanos tras la administración oral o IV. El medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: Aunque no se sabe si aciclovir se distribuye en la leche tras la aplicación tópica, la droga se distribuye en la leche tras la administración oral o IV. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución en mujeres que dan

de mamar.

Interacciones:

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por aciclovir por vía oftálmica. En caso de ocurrir se deben implementar las medidas adecuadas de manejo.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

OFTAVITA

Polivitamínico con minerales



Bibliografia:

1. Folleto producto publicado por la ISP con fecha 02 de Octubre de 2006.

Descripcion:

OFTAVITA contiene vitaminas y minerales

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Vitamina A (como beta caroteno)	3300 UI	(2,00 mg)
Vitamina C (como ácido ascórbico)	200,00 mg	
Vitamina E (como DL- Tocoferil acetato)	75,00 UI	(75,00 mg)
Vitamina B2	5,00 mg	
Zinc (como acetato dihidrato)	30,00 mg	
Selenio (como complejo aminoácido)	0,02 mg	
Cobre (como glicinato quelado)	2,00 mg	
Manganeso (como glicinato quelado)	5,00 mg	
Luteína/Zeaxantina	2,00 mg	
Excipientes c.s.		

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Polivitamínicos con minerales

Indicaciones:

Suplemento de vitaminas y minerales en estados carenciales

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica
La dosis habitual para adultos es de un comprimido al día administrado junto con las comidas

Contraindicaciones:

OFTAVITA está contraindicada en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Hipervitaminosis
- Daño renal
- Insuficiencia hepática
- Úlcera gastroduodenal
- Litiasis cálcica

Reacciones Adversas:

Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, trastorno estomacal, náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor estomacal

Precauciones y Advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que tomen los comprimidos enteros junto con las comidas, a fin de evitar problemas estomacales.
Además, se les debe advertir a los pacientes que la orina podría tomar una coloración amarilla, debido a la vitamina B-2 que es soluble en agua.
La vitamina A y vitamina E se pueden acumular en el organismo. Dosis altas pueden dar lugar a efectos tóxicos.

Interacciones:

La administración conjunta de vitamina E con dosis elevadas de betacarotenos en pacientes insulino dependientes con retinopatía, aparentemente puede aumentar la gravedad de la enfermedad. Además, los niveles excesivos de zinc pueden elevar los niveles de lípidos en suero, y aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
Colestiramina, colestipol, aceite mineral o neomicina pueden interferir la absorción de vitaminas liposolubles.
Fibras, fibratos, alimentos ricos en fósforos y suplementos de hierro pueden disminuir la absorción de zinc.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

OFTIC

Analgésico Antiinflamatorio oftálmico no esteroidal



Bibliografia:

Folleto del producto Diclofenaco 1mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Mayo 2021.

Descripcion:

OFTIC solución oftálmica contiene Diclofenaco sódico, un antinflamatorio no esteroidal

Composición:

Cada 1 ml (25 gotas) de solución oftálmica contienen:
Diclofenaco sódico 1 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:
Diclofenaco sódico 0,1 g
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios no esteroideos, código ATC: S01BC03

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con unas características de polaridad que le confieren una buena difusión en los tejidos y una elevada actividad antiinflamatoria en el lugar de la aplicación. Se considera que los efectos farmacológicos del diclofenaco son mediados por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Su actividad antiinflamatoria tópica caracteriza al diclofenaco sódico como un antiinflamatorio de elevada potencia, comparable a la evidenciada después de la aplicación ocular con corticosteroides.

Tras paracentesis, Diclofenaco ha demostrado reducir notablemente la concentración de proteínas en el humor acuoso y la acumulación de leucocitos en la cámara anterior. Además, previene el incremento de la presión intraocular y la liberación de proteínas inducidas por la acción del ácido araquidónico, al igual que reduce los síntomas inflamatorios y el incremento de la presión ocular provocada por quemaduras con álcalis.

Propiedades farmacocinéticas:
Según referencias bibliográficas, los estudios de farmacocinética en conejo demuestran que el fármaco penetra rápidamente en la córnea y alcanza las diferentes regiones oculares. Después de 20 minutos ya se observan

concentraciones humorales de diclofenaco. La concentración máxima en el humor acuoso se alcanza entre 60 y 120 minutos, hallándose concentraciones superiores a 0,1 µg/ml a las 4 horas de la instilación.

Según referencias bibliográficas, los ensayos llevados a cabo en el hombre indican que el fármaco alcanza la concentración máxima en el plasma a los 20 minutos, presentando una vida media de eliminación (t½) similar a la obtenida después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son aproximadamente 1.000 veces inferiores a las obtenidas tras la administración de 50 mg por vía oral.

Su perfil farmacocinético justifica el rápido, potente y duradero efecto antiinflamatorio puesto en evidencia durante los ensayos clínicos.

Indicaciones:

Oftic® se utiliza para el tratamiento de la inflamación producida en pacientes sometidos a cirugía de catarata.

Posología y Administración:

Posología
Vía de administración: oftálmica
Dosis según prescripción médica.
Dosis usual: 1 gota de diclofenaco sódico oftálmico debe aplicarse en el ojo afectado cuatro veces al día, empezando 24 horas después de la cirugía de cataratas y continuando a través de las primeras 2 semanas del periodo postoperatorio.

Pacientes de edad avanzada:
No hay ninguna indicación por la que la dosis deba modificarse en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:
El uso de Oftic® no está indicado en niños. La experiencia en niños se limita a algunos estudios clínicos publicados en cirugía del estrabismo.

Forma de administración:
Debe informarse a los pacientes lo siguiente:
- Lavarse las manos cuidadosamente antes de abrir el envase
- Evitar el contacto entre la punta del gotero y el ojo, o las estructura de alrededor ya que podría contaminarse la solución.
- Con la cabeza inclinada hacia atrás, separar hacia abajo el párpado inferior e instilar la gota en el saco conjuntival mientras se dirige la mirada hacia arriba.

La absorción sistémica puede reducirse mediante oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 5 minutos, tras la instilación del colirio. Esto comportará una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.
Antes de usar otros medicamentos oftálmicos esperar como mínimo 5 minutos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.
- Como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda se desencadenan con ácido acetilsalicílico o con otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa. Existe la posibilidad de aparición de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico, los derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones Adversas:

A continuación, se presentan las reacciones adversas con el término preferente de MedDRA, clasificadas por órgano/sistema y frecuencia (las frecuencias se definen como: muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100, raras ≥1/10.000 a <1/1.000, muy raras <1/10.000 o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

MedDRA Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones					Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos oculares	Dolor ocular	Irritación ocular	Prurito en el ojo, hiperhemia ocular, visión borrosa, alteración corneal	Queratitis punteada, queratitis ulcerosa, adelgazamiento de la córnea, defecto corneal, edema corneal	Hiperhemia de la conjuntiva, conjuntivitis alérgica, eritema del párpado, alergia ocular, edema palpebral, prurito en el párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea, exacerbación del asma	Tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Eritema, prurito	Urticaria, rash, eczema

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.

Precauciones y Advertencias:

La actividad antiinflamatoria de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) oftálmicos incluyendo el diclofenaco, puede enmascarar el inicio y/o progresión de infecciones oculares. En presencia de una infección, o en caso de que haya riesgo de una infección, debe administrarse juntamente con Oftic® una terapia antibiótica adecuada.

Aunque no se ha notificado ningún efecto adverso, existe una posibilidad teórica de que los pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan prolongar el tiempo de hemorragia, o que presenten alteraciones hemostáticas conocidas, puedan experimentar una exacerbación con Oftic®.

Se deberá tener precaución con el uso concomitante de AINEs como el diclofenaco por vía tópica y de corticosteroides por vía tópica.
Se han observado casos de queratitis punctata o alteraciones corneales, normalmente tras una aplicación frecuente.
Raramente, diclofenaco se ha asociado a queratitis ulcerativa, adelgazamiento corneal, queratitis punctata, defecto del epitelio corneal y edema corneal, que podría significar un riesgo para la visión. La mayoría de estos pacientes fueron tratados durante periodos de tiempo prolongados y estaban recibiendo corticosteroides.

Las soluciones oftálmicas no son preparaciones para inyección. Éstos nunca deberán ser inyectados por vía subconjuntival ni ser introducidos directamente en la cámara anterior del ojo.

Advertencias sobre excipientes:
Oftic® Contiene Tiomersal, puede provocar reacciones alérgicas.
Oftic® Contiene Tiomersal, en contacto tópico puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de

contacto) y coloración.
Oftic® contiene Aceite de Castor Hidrogenado, en contacto tópico puede causar reacciones en la piel.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.
No administrar a niños de 12 años de edad, ya que este medicamento contiene boro y puede afectar a la fertilidad a futuro.

Tras la instilación de Oftic®, puede producirse visión borrosa transitoria, que podría afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción con Oftic®

Según referencias bibliográficas, los estudios en animales, tras exposición sistémica a diclofenaco, han mostrado toxicidad en la reproducción. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto y/o el desarrollo postnatal por lo que no se recomienda el uso de Oftic®, durante el embarazo, a menos que los beneficios esperados superen los posibles riesgos.

Lactancia:
A pesar de no haberse descrito ningún efecto adverso, no se aconseja el uso de Oftic® durante la lactancia, a menos que los beneficios esperados superen los posibles riesgos.

Interacciones:

Se deberá tener precaución con el uso concomitante de AINEs como el diclofenaco por vía tópica y de corticosteroides por vía tópica en pacientes con inflamación corneal significativa preexistente, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones corneales puede verse incrementado en estos casos. No se han notificado hasta la fecha interacciones con otros fármacos incluyendo antibióticos y agentes betabloqueantes de uso oftálmico, a excepción de los corticosteroides.

Sobredosificación:

Dada la forma farmacéutica y su vía de administración, es difícil la aparición de sobredosis. La ingestión oral accidental de este medicamento presenta un riesgo mínimo de efectos secundarios.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Proteger de la luz.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

OFTOL / OFTOL FORTE

Corticoide oftálmico



Descripcion:

OFTOL/OFTOL FORTE contiene loteprednol, un antiinflamatorio tópico-corticoide

Composición:

Cada 100 mL de OFTOL suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,200 g
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de OFTOL FORTE suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,500 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

OFTOL: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril
OFTOL FORTE: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Loteprednol Etabonato es un corticosteroide sintético no fluorado. Difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17 beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comúnmente asociados con los corticosteroides tópicos oftálmicos. Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Indicaciones:

De acuerdo a la naturaleza e intensidad del cuadro clínico, el médico indica la concentración y dosis del medicamento a aplicar.

Por lo general, OFTOL FORTE está indicado para el tratamiento de condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea, y del segmento anterior del globo ocular, que responden a esteroides, tales como la conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis puntiforme superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas, cuando el potencial daño inherente al uso de esteroides haya sido aceptado con el fin de obtener una disminución del edema y la inflamación.

También está indicado en el tratamiento de la inflamación post operatoria secundaria a una cirugía ocular.

OFTOL se indica habitualmente para el alivio temporal de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional.

Posología y Administración:

Agite siempre el frasco antes de aplicar las gotas Vía de Administración:
Oftálmica Dosis: Según prescripción médica.

La dosis usual de OFTOL es de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

La dosis usual de OFTOL FORTE es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

De ser necesario, la terapia puede iniciarse con dosis de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) cada hora. Cuando se observa mejoría, la frecuencia de la aplicación puede disminuirse. Para el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria, la dosis usual es de 1 a 2 gotas en el ojo afectado 4 veces al día comenzando 24 horas después de la cirugía y continuar durante 2 semanas.
Se debe tener precaución con la presión intraocular, por lo tanto, se sugiere evaluar este aspecto en cada paciente.
La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o a algún componente de la formulación. Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, entre ellas, la queratitis por herpes simple epitelial o queratitis dendrítica; en enfermedades virales como varicela y vaccinia, así como en infecciones micobacterianas del ojo y micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados con loteprednol son aumento de la presión intraocular, visión anormal borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anormalidades de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis. Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros costicosteroides, puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico así como formación de catarata subcapsular posterior. Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. Con el uso prolongado, se debe tener precaución con el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, se debe reevaluar la situación clínica. Informe al paciente si se diera esta condición.

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

El uso de corticoides después de una cirugía de cataratas puede eventualmente retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de flictenas.

Advierta al paciente acerca de evitar que en cada aplicación, la punta del gotario tome contacto directo con mucosas oculares ya que, si bien la formulación incluye preservantes, aún así esta práctica puede contaminar la solución.

Embarazo y Lactancia Loteprednol es categoría C, en el embarazo.

En estudios en animales, el loteprednol ha demostrado ser embriotóxico, al retardar la osificación, y teratogénico, al observarse incremento de la incidencia de meningocele, arteria carótida primitiva izquierda anormal y flexuras de los miembros, cuando se administró durante la organogénesis en dosis 35 veces mayores a las dosis clínicas. Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años de edad.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe incluir en la anamnesis inicial todos los medicamentos que el paciente está tomando, ya sea con o sin receta médica, antes de recetar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tiene datos muy limitados de la sobredosificación; en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C, protegido de la luz. No refrigerar.

OFTOL PLUS

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Bibliografia:

AHFS Drug Information, 2005, 74 y 2692.
Monografía, FDA, approval labeling, Zylet ophthalmic suspension.

Descripcion:

Oftol Plus contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Composición:

Cada 100 mL de Suspensión Oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,5 g
Tobramicina 0,3 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Este medicamento contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Loteprednol difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17-beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comunmente asociado con los corticosteroides tópicos oftálmicos.

Tobramicina como los aminoglicósidos se une a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis protéica, bloqueando la actividad normal de la iniciación del complejo, interfiriendo con el tRNA, de modo que el mensaje es equivocado y esto produce proteínas falsas.

En general son selectivos ya que los aminoglicósidos no se unen a los ribosomas de mamíferos. El antibiótico previene el crecimiento de microorganismos susceptibles.

FARMACOCINÉTICA
Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes causales y probablemente retardan la cicatrización, inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, todos ellos fenómenos asociados con la inflamación. Se cree que actúan por inducción de las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 la que controlaría la biosíntesis de los mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico.

Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Estudios in vitro han demostrado que Tobramicina es activa frente a cepas sensibles de los siguientes microorganismos: *Staphylococcus*, incluyendo *S. Aureus* y *S. Epidermides* (coagulasa - positivo y coagulasa - negativo) incluyendo cepas resistentes a penicilina.

Streptococcus, incluyendo algunos de las especies A-betahemolítico, especies no hemolíticas y *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morganii*, muchas cepas de *Proteus vulgaris, Haemophilus influenzae* y *H. Aegyptius, Moraxella lacunata* y *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Indicaciones:

La asociación está indicada para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias que presentan infección bacteriana superficial o que existe el riesgo de producirse una infección bacteriana ocular.

Los corticoides están indicados para la inflamación de la conjuntiva de párpados y conjuntiva bulbar, córnea, y segmento anterior del ojo incluyendo conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punctata superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis.

También se usa en casos de conjuntivitis infecciosa en los que sea beneficioso reducir el edema y la inflamación y a la vez se justifique el riesgo del uso de agentes corticoides tópicos.

Se usa para tratar la uveitis anterior crónica y daño a la córnea debido a componentes químicos, radiación, quemaduras o penetración de cuerpos extraños.

El uso de Loteprednol combinado con Tobramicina (antibiótico) está indicado donde el riesgo de las infecciones oculares superficiales es alta o donde hay un riesgo potencial de crecimiento bacteriano en los ojos.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica

Dosis Usual :
La dosis usual es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado(s) cada 4 a 6 horas
Durante las primeras 24 a 48 horas de inicio del tratamiento, la dosis puede ser incrementada, cada 1 a 2 horas.
La frecuencia debe ser disminuida gradualmente a medida que se obtiene mejoría de los signos y síntomas.

La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o algún componente de la formulación.

Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo queratitis epitelial por herpes simplex (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen aumento de la presión intraocular, visión anormal / borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anormalidades de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis.

Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros costicosteroides puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico, defecto en la visión aguda y campo visual, así como formación de catarata subcapsular posterior.

Sensibilidad a los aminoglicósidos tópicos puede ocurrir en algunos pacientes, si esto ocurre se debe discontinuar el tratamiento.

Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. En pacientes con historia de herpes simplex.

Con el uso prolongado, se debe tener precaución por el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos incrementando el riesgo de infecciones oculares secundarias.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

El uso de esteroides posterior a la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización e incrementa la incidencia de ampollas.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado (más de 10 días).

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia en el paciente pediátrico.

Uso geriátrico
No se han reportado diferencias en la seguridad y eficacia de la administración de éste medicamento entre el paciente joven y geriátrico.

Embarazo y Lactancia:

Se clasifica en categoría C.
Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe comunicar al médico todos los medicamentos que el pacientes está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tienen datos muy limitados de la sobredosificación, en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

OLMEVAL

Antihipertensivo



Bibliografia:

1. Folleto producto Olmesartán publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
[En línea: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80798/FT_80798.pdf] Revisión: Abril 2022

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Olmesartán medoxomilo 20 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprolosa de baja sustitución, Hiprolosa, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Talco, Dióxido de titanio c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Olmesartán medoxomilo 40 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprolosa de baja sustitución, Hiprolosa, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Talco, Dióxido de titanio c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, código ATC: C09CA08.
Antihipertensivos

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos:
Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral. Es esperable el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT1 independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.
La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión vía receptores de tipo 1 (AT1).

Eficacia clínica y seguridad:
En hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensivo de rebote tras la interrupción del tratamiento.
La administración una vez al día de olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La administración una vez al día produjo una

disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria. Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzan a las 8 semanas del inicio del tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya es evidente después de 2 semanas de tratamiento. En caso de utilización junto con hidroclorotiazida, la disminución de la presión arterial es aditiva y la administración conjunta es bien tolerada.

Propiedades farmacocinéticas
Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción y distribución:
Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal.
No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

El promedio de la concentración plasmática máxima (Cmax) de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo. Las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma aproximadamente lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

Los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de olmesartán, por lo que olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olmesartán en función del sexo.

Olmesartán presenta un grado de unión a proteínas plasmáticas elevado (99,7%). Sin embargo, hay escasas posibilidades de que se produzcan interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros fármacos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 L).

Biotransformación y eliminación:
El aclaramiento plasmático total fue 1,3 L/h (CV, 19%) y fue relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con 14C, se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis) y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en las heces. A partir de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada se identificó como olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado.

La semivida de eliminación terminal de olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 L/h y fue independiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Población pediátrica:
La farmacocinética de olmesartán se estudió en pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años. El aclaramiento de olmesartán medoxomilo en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos cuando se ajustó por el peso corporal.
No se dispone de información farmacocinética en sujetos pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes hipertensos, el AUC en el estado estacionario aumentó aproximadamente un 35% en pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esta diferencia puede estar en parte relacionada con una disminución

de la función renal en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal, el AUC en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos.

Insuficiencia hepática:
Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción libre de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones con medicamentos
Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la Cmax y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la Cmax y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En los estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros por el producto referente, olmesartán medoxomilo demostró tener efectos similares a los de otros antagonistas de receptores AT1 e inhibidores de la ECA: aumento de la urea en sangre (BUN) y de la creatinina (por cambios funcionales en los riñones debidos al bloqueo de los receptores AT1); disminución del peso del corazón; reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicios histológicos de daño renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estas reacciones adversas provocadas por la acción farmacológica de olmesartán medoxomilo se han producido asimismo en los ensayos preclínicos de otros antagonistas de receptores AT1 e inhibidores de la ECA y pueden reducirse mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico.

En ambas especies, se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Estos cambios, que son un efecto típico de clase de los inhibidores de la ECA y de otros antagonistas de receptores AT1, no parecen tener relevancia clínica.

Como sucede con otros antagonistas de los receptores AT1, se ha encontrado que olmesartán medoxomilo incrementa la incidencia de rupturas de cromosomas en cultivos celulares in vitro. No se observaron efectos relevantes en varios estudios in vivo empleando olmesartán medoxomilo a dosis orales muy elevadas de hasta 2.000 mg/kg. Los datos globales de un ensayo exhaustivo de genotoxicidad sugieren que es muy improbable que olmesartán produzca efectos genotóxicos en las condiciones de uso clínico.

Olmesartán medoxomilo no fue carcinogénico ni en ratas, tras un estudio de 2 años, ni en ratones, al evaluarlo en dos estudios de carcinogenicidad de 6 meses, empleando modelos transgénicos.

En los estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no influyó en la fertilidad y tampoco se observaron indicios de efectos teratogénicos. Al igual que otros antagonistas de la angiotensina II, la supervivencia de las crías disminuyó tras la exposición a olmesartán medoxomilo y se observó una dilatación pélvica renal tras la exposición de las madres al final del embarazo y durante la lactancia. Como ocurre a su vez con otros antihipertensivos, olmesartán medoxomilo ha demostrado ser más tóxico en hembras gestantes de conejo que en ratas gestantes, aunque no hay indicios de efectos fetotóxicos.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial.
Puede ser utilizado como agente único o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos.

Posología y Administración:

Posología
Adultos:
Dosis habitual en adultos: Inicialmente 20 mg una vez al día, como monoterapia en pacientes que no tengan contracción de volumen del fluido corporal. En pacientes que requieran reducción adicional de la presión arterial después de 2 semanas de terapia, la dosis puede incrementarse hasta 40 mg una vez al día. La dosificación de dos veces al día no ofrece ventaja sobre la misma dosis total una vez al día.
Se debe considerar una dosis inicial más baja en pacientes con posible disminución del volumen intravascular.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes de edad avanzada generalmente no se requiere un ajuste de la dosis (para recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia renal ver más adelante). En aquellos casos en los que se requiera una titulación hasta la dosis máxima de 40 mg al día, se debe monitorizar minuciosamente la presión arterial.

Insuficiencia renal:
Generalmente no son necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o marcada (depuración de creatinina <40 mL/min). No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), ya que sólo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes.
En los pacientes con posible reducción del volumen intravascular (por ejemplo pacientes tratados con diuréticos especialmente quienes tengan función renal perjudicada), se recomienda comenzar el uso de Olmesartán Medoxomilo bajo supervisión médica estrecha y considerar el uso de una dosis inicial menor.

Insuficiencia hepática:
No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática leve moderada a marcada. En pacientes con obstrucción biliar no debe utilizarse olmesartán medoxomilo.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en el el folleto, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.
Olmesartán medoxomilo no se debe utilizar en este grupo de pacientes.

Forma de administración:
Para favorecer el cumplimiento, se recomienda tomar olmesartán comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo a la hora del desayuno. El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes declarados en la fórmula.
• Segundo y tercer trimestre del embarazo.
• Obstrucción biliar.
• El uso concomitante de Olmeval con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m2).

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con olmesartán son cefalea (7,7%), síntomas parecidos a los de la gripe (4,0%) y mareo (3,7%).

En ensayos de monoterapia controlados con placebo, la única reacción adversa que estaba relacionada inequívocamente con el tratamiento fue el mareo (con una incidencia del 2,5% en olmesartán medoxomilo y del 0,9% en placebo).

La incidencia fue también algo superior en olmesartán medoxomilo en comparación con placebo para la hipertrigliceridemia (2,0% frente a 1,1%) y para el aumento de la creatina fosfoquinasa (1,3% frente a 0,7%).

Lista tabulada de reacciones adversas:
Las reacciones adversas de olmesartán de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen en la tabla de abajo.

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico
Poco frecuentes: Reacciones anafilácticas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia
Raras: Hiperpotasemia

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Mareo, Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos cardiacos
Poco frecuentes: Angina de pecho

Trastornos vasculares
Raras: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Bronquitis, Faringitis, Tos, Rinitis

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Gastroenteritis, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Dispepsia
Poco frecuentes: Vómitos
Muy raras: Enteropatía tipo esprúe

Trastornos hepatobiliares
No conocida: Hepatitis autoinmune *

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Exantema, Dermatitis alérgica, Urticaria, Erupción, Prurito
Raras: Angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artritis, Dolor de espalda, Dolor óseo
Poco frecuentes: Mialgia
Raras: Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Hematuria, Infección del tracto urinario
Raras: Fallo renal agudo, Insuficiencia renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Dolor, Dolor de pecho, Edema periférico, Síntomas parecidos a los de la gripe, Fatiga
Poco frecuentes: Edema facial, Astenia, Malestar
Raras: Letargia

Exploraciones complementarias
Frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de la urea en sangre, Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
Raras: Aumento de la creatinina en sangre

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.
Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis en pacientes que están tomando bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica
Se monitorizó la seguridad de olmesartán en 361 niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 1-17 años durante 2 ensayos clínicos. Si bien la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas es mayor en niños:
• La epistaxis es una reacción adversa frecuente en niños (es decir ≥ 1/100 a < 1/10) que no ha sido notificada en adultos.
• Durante las 3 semanas de estudio doble ciego, la incidencia de mareos y dolor de cabeza asociados con el tratamiento casi se duplicó en los niños de 6-17 años de edad en el grupo de dosis alta de olmesartán medoxomilo.

El perfil de seguridad global de olmesartán medoxomilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
En pacientes de edad avanzada, la frecuencia de casos de hipotensión se incrementa ligeramente de rara a poco frecuente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las 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.

Precauciones y Advertencias:

Depleción de volumen intravascular:
Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos

que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Hipertensión renovascular:
El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:
Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min).
No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:
No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por tanto, el uso de olmesartán medoxomilo no se recomienda en este grupo de pacientes (para las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Hiperpotasemia:
El empleo de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia.
El riesgo, que puede ser fatal, está incrementado en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con diabetes, en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio, y/o en pacientes con procesos intercurrentes.
Antes de considerar el empleo concomitante de los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se debe evaluar la relación beneficio riesgo y considerar otras alternativas (ver también la sección siguiente “Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”).

Los principales factores de riesgo que se deben considerar para la hiperpotasemia son:
• Diabetes, insuficiencia renal, edad (> 70 años).
• Combinación con uno o más medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos pueden provocar una hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.
• Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo extenso).

Se recomienda realizar una estrecha monitorización del potasio sérico en pacientes de riesgo.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Litio:
Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de

litio y olmesartán medoxomilo.

Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:
Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:
Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en dichos pacientes.

Enteropatía tipo esprúe:
Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, se deben descartar otras etiologías. En los casos en los que no se identifique ninguna otra etiología se debe considerar suspender el tratamiento con olmesartán medoxomilo. En los casos donde los síntomas desaparezcan y la enteropatía tipo esprúe se confirme mediante biopsia, no se debe reiniciar el tratamiento con olmesartán medoxomilo.

Diferencias étnicas:
Al igual que ocurre con los otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otras razas, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo:
No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Otros:
Al igual que sucede con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de olmesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de

seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Lactancia
Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. No se recomienda olmesartán durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán durante la misma, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo:
Otros medicamentos antihipertensivos:
El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:
En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutivos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma. Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):
Los AINE (incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis > 3 g/día y también los inhibidores COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINE y antagonistas de la angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda.

Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente.

Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia.

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante con colesevelam hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t1/2. La administración de

olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro.

Otros medicamentos:
Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán.

Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos:
Litio:
Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros medicamentos:
Los medicamentos investigados en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina.
Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción in vivo con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores.

Población pediátrica:
Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.
No se conoce si las interacciones en niños son similares a las de los adultos.

Sobredosificación:

Sólo se dispone de información limitada con respecto a la sobredosificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosificación es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte.
No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán.

OLMEVAL D

Antihipertensivo / Diurético



Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Olmesartán medoxomilo 20 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, hiprolosa, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Olmesartán medoxomilo 40 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina,hiprolosa, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Olmesartán medoxomilo 40 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, hiprolosa, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II en combinación con diuréticos, código ATC: C09D A 08.

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos
Olmeval-D es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, olmesartán medoxomilo, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado. Una dosis diaria de Olmeval-D proporciona una disminución gradual y eficaz de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas.

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al receptor AT1 en los tejidos, incluyendo la musculatura lisa vascular y la glándula suprarrenal. La acción de olmesartán es independiente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y disminución de las

concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensivo de rebote tras la interrupción del tratamiento.
La administración una vez al día de olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La administración una vez al día produjo una disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria. Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzaron tras 8 semanas de tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya fue evidente después de 2 semanas de tratamiento. El efecto de olmesartán sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

El estudio “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) realizado en 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II.
El estudio demostró, para la variable principal, una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Después del ajuste por diferencia de la presión arterial esta reducción del riesgo ya no era estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2.160) de los pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.
Para las variables secundarias, se produjeron acontecimientos cardiovasculares en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor en el tratamiento con olmesartán comparado con placebo (15 pacientes (0,7%) frente a 3 pacientes (0,1%)), a pesar de las tasas similares de accidente cerebrovascular no letal (14 pacientes (0,6%) frente a 8 pacientes (0,4%)), infarto de miocardio no letal (17 pacientes (0,8%) frente a 26 pacientes (1,2%)) y mortalidad no cardiovascular (11 pacientes (0,5%) frente a 12 pacientes (0,5%)). La mortalidad global con olmesartán fue mayor numéricamente (26 pacientes (1,2%) frente a 15 pacientes (0,7%)), debida principalmente a un mayor número de acontecimientos cardiovasculares letales.

El estudio “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) investigó los efectos de olmesartán sobre los resultados renales y cardiovasculares en 577 pacientes aleatorizados japoneses y chinos con diabetes tipo 2 y nefropatía manifiesta. Durante un seguimiento medio de 3,1 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo, junto con otros agentes antihipertensivos, incluyendo IECAs.
La variable principal compuesta (tiempo hasta aparición del primer evento de duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal y muerte por cualquier causa) se produjo en 116 pacientes en el grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes en el grupo placebo (45,4%) (HR: 0,97 (95% CI: 0,75 a 1,24); p=0,791). La variable cardiovascular secundaria compuesta se presentó en 40 pacientes tratados con olmesartán (14,2%) y 53 pacientes tratados con placebo (18,7%). Esta variable cardiovascular secundaria compuesta incluyó muerte cardiovascular en 10 (3,5%) pacientes que recibieron olmesartán frente a 3 (1,1%) que recibieron placebo, la mortalidad global en 19 (6,7%) frente a 20 (7,0%), el accidente cerebrovascular no letal en 8 (2,8%) frente a 11 (3,9%) y el infarto de miocardio no letal en 3 (1,1%) frente a 7 (2,5%), respectivamente.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. La unión renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto, la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II tiende a contrarrestar la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.
Estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida en monoterapia reduce el riesgo cardiovascular de mortalidad y morbilidad.

Cáncer de piel no-melanoma:
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de

la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).

Propiedades farmacocinéticas
Absorción y distribución
Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Olmesartán medoxomilo:
Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.
La concentración plasmática máxima (Cmax) media de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo. Las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.
Los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de olmesartán, por lo que olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olmesartán en función del sexo.
Olmesartán presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (99,7%), pero son escasas las potenciales interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros principios activos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 L).

Hidroclorotiazida:
Tras la administración oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, el tiempo medio para alcanzar la concentración máxima de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas. Hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83 – 1,14 l/kg. Biotransformación y eliminación

Biotransformación y eliminación
Olmesartán medoxomilo:
El aclaramiento plasmático total de olmesartán fue 1,3 l/h (CV, 19%), relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con 14C, se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis), y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en heces. En función de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán, se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada correspondió a olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado.
La semivida de eliminación terminal de olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 l/h y fue independiente de la dosis.

Hidroclorotiazida:
La hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre y se excreta casi totalmente de forma inalterada por la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis oral se elimina de forma inalterada a las 48 horas. El aclaramiento renal es aproximadamente de 250 – 300 ml/min. La vida media de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 15

horas.

Olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida:
La biodisponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida se reduce alrededor de un 20% cuando se administra conjuntamente con olmesartán medoxomilo, sin que ello comporte relevancia clínica. La cinética de olmesartán permanece inalterada por la administración conjunta de hidroclorotiazida.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥75 años) en comparación con el grupo de menor edad.
Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en pacientes de edad avanzada hipertensos, en comparación con los voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal, el AUC de olmesartán en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es de 20 mg al día. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
La vida media de la hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:
Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no puede exceder los 20 mg al día. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Interacciones con medicamentos:
Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares: La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la Cmax y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la Cmax y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro.

Datos preclínicos sobre seguridad:
El potencial tóxico de la combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad tras la administración de dosis orales repetidas en perros y gatos durante 6 meses.
Como sucede con cada principio activo y con otros medicamentos de esta clase, el principal órgano toxicológico diana de la combinación fue el riñón. La combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida indujo cambios renales funcionales (aumentos de nitrógeno ureico y de creatinina en suero). Dosis elevadas produjeron degeneración y regeneración tubular en riñones de rata y perro, probablemente por un cambio en la hemodinamia renal (reducción de la perfusión renal resultante de la hipotensión con hipoxia tubular y degeneración tubular celular). Además, la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida produjo una reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y una disminución del peso del corazón en ratas. Estos efectos también se han observado en otros antagonistas de los receptores AT1 e inhibidores de la ECA, y parecen haber sido inducidos por la acción farmacológica de dosis elevadas de olmesartán medoxomilo y parecen no ser relevantes en el hombre a las dosis terapéuticas recomendadas.

Los estudios de genotoxicidad realizados con la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida además de con cada uno de los principios activos, no han revelado indicios de actividad genotóxica clínicamente relevante.

El potencial carcinogénico de la combinación olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida no se ha investigado, ya que no hubo evidencia de efectos carcinogénicos relevantes con los dos componentes de forma separada en las condiciones de uso clínico.

No hubo indicios de teratogenicidad en ratones y ratas tratados con la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida. Como era de esperar con medicamentos de esta clase, se ha observado toxicidad fetal en ratas, manifestada por la reducción significativa del peso corporal fetal, cuando se trataron las ratas durante la gestación con la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

Posología y Administración:

Adultos
Olmeval-D no está indicado como terapia inicial, debe utilizarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 20 mg o 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia. Olmeval-D se administra una vez al día con o sin alimentos.
Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con 20 mg o 40 mg de olmesartán medoxomilo a la combinación de dosis fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo de olmesartán medoxomilo se alcanza a las 8 semanas del inicio de la terapia. Se recomienda la titulación de los componentes individuales.
En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis óptima de 20 mg de la monoterapia con olmesartán medoxomilo, pueden administrarse 20 mg de olmesartán medoxomilo /12,5 mg de hidroclorotiazida.
Olmeval-D 40 mg/12,5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia
Olmeval-D 40 mg/25 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con Olmeval-D 40 mg/12,5 mg en combinación a dosis fijas.
Para mayor comodidad, los pacientes que tomen olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en comprimidos por separado, pueden cambiar a los comprimidos de Olmeval-D que contengan la misma dosis de cada componente.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos. La presión arterial deberá ser controlada cuidadosamente.

Insuficiencia renal:
Olmeval-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es de 20 mg una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes, y se aconseja una monitorización periódica. Por lo tanto, Olmeval-D está contraindicado en todos los estadíos de la insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:
Olmeval-D debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se

recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Olmeval-D no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, así como en colestasis y obstrucción biliar.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmeval-D en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración:
El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática
- Insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- El uso concomitante de Olmeval-D con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m2)

Reacciones Adversas:

Las Reacciones Adversas se pueden ver en el PDF adjunto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las 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.

Precauciones y Advertencias:

Depleción de volumen intravascular:
Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar Olmeval-D.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:
El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:
Olmeval-D no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento

de creatinina de 30 ml/min - 60 ml/min) es de 20 mg una vez al día. No obstante, en dichos pacientes Olmeval-D se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azotemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.
Por lo tanto, Olmeval-D está contraindicado en todos los estadíos de la insuficiencia renal. No se dispone de experiencia en la administración de Olmeval-D a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia hepática:
Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán medoxomilo es de 20 mg. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, el uso de Olmeval-D 40 mg/12,5 mg y Olmeval-D 40 mg/25 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y obstrucción biliar. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:
Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:
Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Olmeval-D en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:
El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.
Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos.
El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:
Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.
Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.
El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.
Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán medoxomilo de Olmeval-D, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de Olmeval-D y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros

medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución.
No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.
Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.
Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:
Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de Olmeval-D y litio.

Enteropatía tipo esprúe:
Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:
Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Cáncer de piel no-melanoma
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Olmeval-D y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Diferencias étnicas:
Al igual que ocurre con los otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de Olmeval-D es algo inferior en los pacientes de raza negra en

comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Test antidopaje:
Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.

Embarazo:
No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Otros:
Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.
Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.
Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
Olmeval-D tiene una pequeña o moderada influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatigas, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de Olmeval-D durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Olmeval-D está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Olmesartán medoxomilo:
No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.
Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.
Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el hombre (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se

presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:
La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.
Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.
Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Lactancia
Olmesartán medoxomilo:
No se recomienda Olmeval-D durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de Olmeval-D durante la misma, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Hidroclorotiazida:
Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Olmeval-D durante la lactancia. Si se toma Olmeval-D durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones potenciales relacionadas con la combinación Olmeval-D

Uso concomitante no recomendado:

Litio:
Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Olmeval-D y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

Baclofeno:
Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:
Los AINE (es decir, ácido acetilsalicilico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

Amifostina:
Puede potencia el efecto antihipertensivo

Otros agentes antihipertensivos:
El efecto reductor de la presión arterial de Olmeval-D puede incrementarse con el uso concominante de otros medicamentos antihipertensivos.

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:
Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo:
Uso concomitante no recomendado

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:
En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con Olmeval-D, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante con colesevelam hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t1/2. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro.

Información adicional:
Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:
Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:
El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución
Sales de calcio:
Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la

excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, deben controlarse sus niveles plasmáticos y ajustar convenientemente la dosis.

Resinas (Colestiramina y colestipol):
La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glucósidos digitálicos:
La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:
Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Olmeval-D con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difenamilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):
El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):
Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Antidiabéticos orales e insulina:
El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Metformina:
La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:
El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):
El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):
Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina:
Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):
Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos:
En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa:
Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina:
El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.

Tetraciclinas:
La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Sobredosificación:

No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmeval-D. En caso de sobredosis se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán medoxomilo serían hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultas a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

OLOF

Descongestionante / Antihistamínico



Bibliografia:

Folleto producto Olopatadina1mg/ml colirio en solución, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: Noviembre 2018.

Descripcion:

OLOF® contiene Olopatadina, principio activo que pertenece al grupo farmacológico de descongestionantes y antialérgicos oftalmológicos.

Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 2 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 0,2 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario con 5 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos. Código ATC: S01GX 09

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico potente y selectivo que ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción diferentes. Antagoniza la histamina (mediador primario de las respuestas alérgicas en humanos) y evita que la histamina induzca la formación de citocina inflamatoria por las células epiteliales de la conjuntiva. Según referencias bibliográficas, los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana, para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con el conducto nasolagrimal no obstruido, se observó que la administración oftálmica de olopatadina reduce los signos y síntomas nasales, que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce un cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Como otros fármacos administrados vía oftálmica, la olopatadina se absorbe a nivel sistémico. No obstante, la absorción sistémica de la olopatadina administrada vía oftálmica es mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas que van desde por debajo del límite de cuantificación (< 0,5 ng/ml) hasta 1,3 ng/ml. Estas concentraciones son de 50 a 200 veces inferiores a las que se obtienen con dosis orales bien toleradas.

Eliminación:
En los estudios farmacocinéticos realizados según el producto referente, utilizando la vía oral, la semivida plasmática fue aproximadamente de 8 a 12 horas, y la eliminación fue predominantemente mediante excreción renal. Aproximadamente un 60-70% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco sin metabolizar. En la orina se detectaron concentraciones bajas de dos metabolitos, el mono-desmetil y el N-óxido.

Como la olopatadina se excreta principalmente en la orina como fármaco sin metabolizar, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio de creatinina 13,0 ml/min) presentan alteración de los parámetros farmacocinéticos de la olopatadina, con concentraciones pico 2,3 veces superiores a las de los adultos sanos. Según referencias bibliográficas, tras la administración de 10 mg por vía oral en pacientes sometidos a hemodiálisis (sin flujo urinario), las concentraciones plasmáticas de olopatadina fueron significativamente menores el día de la hemodiálisis que el día sin hemodiálisis, lo que sugiere que la olopatadina puede ser eliminada por hemodiálisis.

En estudios comparativos de la farmacocinética de dosis orales de 10 mg de olopatadina en jóvenes (media de 21 años) y pacientes de edad avanzada (media de 74 años) no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas (AUC), unión a proteínas o excreción urinaria del fármaco inalterado y de sus metabolitos.
Se ha realizado un estudio sobre insuficiencia renal tras la administración oral de olopatadina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los resultados indican que en estos pacientes cabe esperar concentraciones plasmáticas algo más elevadas de Olopatadina.
Como las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración oftálmica de olopatadina son de 50 a 200 veces inferiores que las obtenidas con dosis orales bien toleradas no cabe esperar que se necesite un ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el metabolismo hepático es una vía de eliminación secundaria, no cabe esperar que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Según referencia bibliográfica, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción. Estudios en animales han mostrado una reducción en el crecimiento de las crías lactantes de hembras que recibieron dosis sistémicas de olopatadina muy por encima del nivel máximo recomendado para el uso oftálmico en humanos. Se ha detectado olopatadina en la leche de ratas lactantes tras administración oral.

Indicaciones:

Tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Posología:

La dosis usual es de una gota de Olof ® una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s).
El tratamiento puede mantenerse hasta un máximo de cuatro meses, si se considera necesario.

Uso en pacientes de edad avanzada:
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

Olof ® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de 3 años o mayores a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olof ® en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:
No se ha estudiado la olopatadina en forma de colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración:
Uso exclusivo por vía oftálmica.

Después de quitar el tapón, debe comprobarse que el cuentagotas está limpio. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos del producto referente realizados en 1680 pacientes, se administró olopatadina de una a cuatro veces al día en ambos ojos hasta un máximo de cuatro meses como monoterapia o como terapia coadyuvante a 10 mg de loratadina. Aunque puede esperarse que aproximadamente un 4,5% de los pacientes experimenten reacciones adversas relacionadas con el uso de olopatadina, sólo un 1,6% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a estas reacciones adversas. Durante los ensayos clínicos no se notificaron reacciones adversas oftálmicas ni sistémicas graves relacionadas con olopatadina. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con más frecuencia consistió en dolor ocular, con una incidencia promedio del 0,7%.

La valoración de las reacciones adversas está basada en las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100, <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100). Raras (≥1/10.000, <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, hinchazón de cara
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, disgeusia
	Poco frecuentes	Mareo, hipoestesia
	No conocida	Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
	Poco frecuentes	Erosión corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, queratitis puntiforme, queratitis, manchas corneales, secreción ocular, fotofobia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, blefaroespasmo, molestia ocular, prurito ocular, folículos conjuntivales, trastorno conjuntival, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema palpebral, trastorno del párpado,

		hiperemia ocular
	No conocida	Edema corneal, edema ocular, hinchazón ocular, conjuntivitis, midriasis, deterioro visual, costra en margen de párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Sequedad nasal
	No conocida	Disnea, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Náuseas, vómitos,
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto, sensación de ardor en piel, piel seca
	No conocida	Dermatitis, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	No conocida	Astenia, malestar general

En algunos pacientes con córneas dañadas significativamente, muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

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.

Precauciones y Advertencias:

Olof ® es un agente antialérgico/antihistamínico que, aunque se administre vía oftálmica se absorbe a nivel sistémico. Debe interrumpirse el tratamiento si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Advertencia de excipientes: Olof ® contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja un especial seguimiento de aquellos pacientes que presenten ojo seco o trastornos de la córnea, y utilizan el producto con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Olof ® contiene 0,260 g de fosfato Bisódico Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio. Olof ®contiene 0,01 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y. esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Después de la instalación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos transitorios en la visión, se debe aconsejar al paciente que espere hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de olopatadina oftálmica en mujeres embarazadas.
Según referencia bibliográfica, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

tras administración sistémica. No se recomienda utilizar olopatadina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:
Los datos disponibles en animales muestran que olopatadina se excreta en la leche tras administración oral. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No debe utilizarse Olof ® durante la lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina sobre la fertilidad en humanos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

Los estudios in vitro del producto referente han mostrado que la olopatadina no inhibe reacciones metabólicas que involucran al citocromo P-450 isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Estos resultados indican que no es probable que se produzcan interacciones metabólicas al administrar olopatadina juntamente con otras sustancias activas.

Sobredosificación:

No existen datos disponibles en humanos en relación con la sobredosis por ingesta deliberada o accidental. La olopatadina tiene una toxicidad aguda baja en animales. La ingesta accidental del contenido completo de un frasco de olopatadina daría lugar a una exposición sistémica máxima de 5 mg de olopatadina. De esta exposición, resultaría una dosis final de 0,5 mg/kg en un niño de 10 kg, asumiendo una absorción del 100%.

En perros, la prolongación del intervalo QTc se observó solamente tras exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos, de lo que se deduce poca importancia clínica. No se observó prolongación significativa del intervalo QTc comparado con placebo, tras la administración de una dosis oral de 5 mg dos veces al día, durante 2,5 días, a 102 voluntarios sanos, jóvenes y pacientes de edad avanzada de ambos sexos. El intervalo de concentraciones plasmáticas de olopatadina en estado estacionario (35 a 127 ng/ml) observadas representan, al menos, un margen de seguridad de 70 veces para la olopatadina oftálmica con respecto a los efectos sobre la repolarización cardíaca.

En el caso de sobredosis debe monitorizarse y tratarse adecuadamente al paciente.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

OTICUM

Antibiótico ótico / Corticoide



Descripcion:

OTICUM contiene Polimixina B, Neomicina, Betametasona, Lidocaína, un antiséptico-antiinflamatorio ótico

Composición:

Cada 5 mL de OTICUM contiene:

Polimixina B	50.000 U.I.
Neomicina	17.5 mg
Lidocaina clorhidrato	100 mg
Betametasona	5 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Frasco con 5 mL de solución ótica

Propiedades Farmacológicas:

La otitis externa es una infección e inflamación del canal externo del oído, posee dos síntomas característicos, malestar y edema. El malestar en el canal auditivo puede ir desde prurito a dolor severo (otalgia), el cual se puede acentuar cuando el paciente mastica. La terapia anti-bacterial sola o en combinación con algún esteroide se considera el tratamiento estándar para el tratamiento de la otitis externa.

La mayoría de las bacterias responsables de las infecciones del oído son sensibles a uno u otro antibiótico contenido en OTICUM. Por un lado esta Polimixina B que es particularmente activo contra *pseudomona pyocyanea, eschiarichia coli* y muchos otros organismos gram-negativos. Por su parte neomicina es activa contra una larga serie de organismos tanto gram-negativos como gram positivos, especialmente eficaz contra *proteus vulgaris* y los estafilococos que, a menudo, son resistente a otros antibióticos.

En complemento a esto, la acción de betametasona que hace desaparecer los trastornos inflamatorios en el canal audativo cualquiera sea su origen, disminuyendo el eritema, hinchazón y edema; logrando el alivio del dolor y el prurito.

MECANISMO DE ACCIÓN

Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a la unión de neomicina a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, dando lugar a defectos de alineación o de reconocimiento del ARN mensajero, interrumpiendo el reconocimiento del ARN durante la formación de la cadena peptídica, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Por otra parte, betametasona logra la disminución de la inflamación gracias a diversos mecanismos, betametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína anti-inflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la

enzima fosfolipasa A2, deteniendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas. Para lograr esto betametasona se une a los receptores de glucocorticoides (GR) que se encuentran en el citoplasma. La activación de estos receptores produce un aumento en la expresión de genes anti-inflamatorios (por ejemplo, lipocortin, endopeptidasas, los inhibidores del activador del plasminógeno). Betametasona también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes, genes que son los que participan en la síntesis de la colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

Polimixina B actúa como bactericida uniéndose a los grupos fosfato en los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana actuando como un detergente catiónico, alterando así el equilibrio osmótico de la membrana, provocando la fuga de metabolitos esenciales para la bacteria.

OTICUM incluye en su formulación lidocaína, un anestésico local, que actúa bloqueando la generación y conducción del impulso nervioso, los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir el aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio a través del bloqueo del canal de sodio. Esto para disminuir el dolor en el sitio de la aplicación.

PERFIL FARMACOCINETICO

- Betametasona: Tras la aplicación de un corticosteroide, en la piel con condiciones normales, sólo cantidades mínimas del fármaco alcanzan la dermis y, posteriormente, la circulación sistémica, sin embargo, la absorción puede aumentar notablemente cuando la piel ha perdido su capa de queratina o existe inflamación y / o enfermedades de la barrera epidérmica. La fracción de corticosteroides que es absorbida, normalmente es metabolizada en el hígado y excretada por los riñones.

- Lidocaina: Posee una baja absorción a partir de la aplicación tópica, La cantidad absorbida sistémicamente está relacionada con la duración de la aplicación y la superficie de la aplicación.

- Neomicina: La aplicación tópica de neomicina no produce concentraciones detectables en la sangre o en la orina.

- Polimixina B: No parece ser absorbida a través de las membranas de las mucosas o de la piel, ésta este intacta o lastimada.

Indicaciones:

Esta indicado en el tratamiento de la otitis externa, con dolor e inflamación, causadas por bacterias susceptibles. Tratamiento complementario de la otitis media aguda y crónica.

Indicado como coadyuvante en el tratamiento antibiótico parenteral y otras medidas terapéuticas, y en la protección de las cavidades después de la masteidectomia y la fenestración.

Posología y Administración:

Vía ótica
Dosis: según prescripción médica.

Antes de cada aplicación el paciente deberá lavarse y secarse cuidadosamente el conducto auditivo externo, sin emplear jabón, ya que este puede inactivar los antibióticos.

La administración se realizara estando el paciente acostado sobre el oído sano, debiendo permanecer en esta posición durante algunos minutos.

Dosis usual adultos: 3 a 4 gotas en el oído afectado 2 o 3 veces al día.

Dosis pediátrica usual: 2 a 3 gotas en el oído afectado 2 o 3 veces al día

Contraindicaciones:

Oticum esta contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera componente de la formula o a algún otro antibiótico aminoglucosido como kanamicina, estreptomicina, etc.

Perforación timpánica de origen infeccioso traumático. Herpes simple.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comunes son prurito, congestión ótica, desechos óticos, otalgia, superinfección del oído y eritema.

Precauciones y Advertencias:

El empleo prolongado de neomicina puede traducirse en un desarrollo excesivo de gérmenes no sensibles al tratamiento.

Debe evitarse los tratamientos prolongados en niños por la posible supresión adrenal que pudiera ocasionar betametasona.

Úsese con precaución en pacientes con perforación del tímpano y en los casos de otitis media crónica prolongada. Usar a temperatura corporal para no alterar la potencia de los antibióticos.

Embarazo y Lactancia:

No se han realizado estudios adecuados con este producto administrado por vía ótica en humanos,
Se deben sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico contra los posibles riesgos tanto en el embarazo como en la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas para los componentes de OTICUM administrados por vía ótica

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por ninguno de los componentes de OTICUM, administrados por vía ótica. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad,
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

PAXON

Ansiolítico



Descripcion:

PAXON contiene buspirona, un agente psicotrópico con propiedades ansiolíticas

Composición:

Cada comprimido de PAXON contiene:
Buspirona 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de PAXON contiene:
Buspirona 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

PAXON 5 mg: Envase con 20 comprimidos
PAXON 10 mg: Envase con 20 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Buspirona es un agente ansiolítico no benzodiazepínico, sin relación química con los agentes psicotrópicos existentes. La droga es un derivado del azaspirodecanediona; farmacológicamente diferente de las fenotiazinas, butirofenonas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO y benzodiazepinas. Buspirona parece producir efectos ansiolíticos a través de efectos serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Buspirona inicialmente fue estudiado como un agente antipsicótico, sin embargo, los estudios en pacientes esquizofrénicos fueron decepcionantes. Posteriormente efectos ansiolíticos con un desarrollo mínimo de la ataxia o disfunción psicomotriz observado en animales y en estudios clínicos, buspirona ha demostrado menos efectos secundarios que clorazepato o diazepam.

En comparación con diazepam, buspirona produce menos sedación, un menor efecto sobre la función psicomotora y psicológica, y una menor propensión a interacciones con etanol y depresores del SNC, lo que sugiere su uso en pacientes en los que no se desea un componente sedante, o en ancianos que son en general más sensibles a los efectos sedantes de las benzodiazepinas. La dependencia física y los síntomas de abstinencia no han sido reportados. Buspirona posee un bajo potencial de causar abuso y dependencia, el síndrome de retirada parece no ocurrir tras el tratamiento con buspirona.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de la buspirona es desconocido, sin embargo su acción difiere del típico mecanismo ansiolítico de las benzodiazepinas.

Buspirona carece de los efectos anticonvulsivantes, sedantes y/o relajantes musculares de las benzodiazepinas. Debido a estas características buspirona se ha denominado "anxioselectivo". Buspirona no se une a los receptores de las benzodiazepina, al recetor GABA, ni al ion cloruro.

Estudios preclínicos in vitro han demostrado que la buspirona tiene una alta afinidad por los receptores de serotonina (5-HT 1A). Buspirona tiene una moderada afinidad por los receptores de dopamina D2 del cerebro y algunos estudios sugieren que la buspirona podría tener efectos indirectos sobre otros sistemas de neurotransmisores.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
La absorción de buspirona es de un 90%, sin embargo su biodisponibilidad es baja, debido a que sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso. El administrar buspirona junto con los alimentos aumenta la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva (AUC), se produce una menor tasa de absorción, pero un aumento en la cantidad total de fármaco inalterado que alcanza la circulación sistémica. Esto debido a una disminución en el grado de metabolización de "primer paso". La respuesta inicial al tratamiento es detectable después de una semana de tratamiento. El tiempo que tarda buspirona en alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 40 a 90 minutos. La administración de buspirona debe de ser constante, ya sea siempre con alimentos o siempre sin alimentos. Debe evitarse administrar buspirona con grades cantidades de jugo de pomelo durante el tratamiento.

Distribución
Buspirona posee una unión a proteínas plasmáticas del 86%, de la cual un 69% de la buspirona está unido a la albúmina y el resto se une a la glicoproteína ácida alfa-1. Posee un volumen de distribución de 5,3 L / Kg.

Metabolismo:
Buspirona es metabolizado principalmente por el hígado, donde se destaca el amplio metabolismo de primer paso que posee. Se metaboliza principalmente por oxidación, la que es realizada por el citocromo P450 3A4. Se han identificado como metabolitos de buspirona, el 1-piperazina pirimidinil (1-PP), el cual es activo y algunos derivados hidroxilados y glucoronisados los que probablemente no poseen actividad significativa. Posee un tiempo de vida media de 2.4 a 2.7 horas.

Excreción:
La excreción renal de buspirona es de 29% a 63%, esta fracción se elimina dentro de las 24 horas posteriores a la administración, principalmente como metabolitos. Menos del 1% de la dosis administrada por vía oral de buspirona se excreta inalterada en la orina, un 10% se excreta como conjugados hidrolizables y la excreción a través de las heces corresponde entre el 18% al 38%.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad y género
No hay diferencias significativas en la farmacocinética de buspirona (ABC y Cmax) entre las personas de edad avanzada y sujetos jóvenes o entre hombres y mujeres. La eficacia y seguridad de buspirona en menores de 18 años no ha sido demostrada.

Insuficiencia hepática
Después de la administración de buspirona a los pacientes con insuficiencia hepática, el ABC de buspirona se multiplicó por 13 en comparación con sujetos sanos

Insuficiencia renal
Después de la administración de buspirona a pacientes con insuficiencia renal (CLcr = 10 -70 ml/min/1.73 m2) el ABC de buspirona aumento 4 veces en comparación con pacientes sanos (Clcr ≥ 80 ml/min/1.73 m2)

Raza
Los efectos de la raza en la farmacocinética de buspirona no han sido estudiados.

Indicaciones:

PAXON está indicado para el tratamiento de los trastornos de ansiedad agudos y crónicos de la siguiente sintomatología patrón: ansiedad, agitación, inquietud interna, estados de tensión.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

NOTA IMPORTANTE
Buspirona no elimina los síntomas de abstinencia producidos por el uso prolongado de las benzodiazepinas. Si buspirona está destinado a sustituir el tratamiento de larga data con benzodiazepinas, esta última se debe retirar poco a poco del paciente antes de iniciar el tratamiento con buspirona.

Dosis usual adultos:
Dosis inicial es de 5 mg tres veces al día. La dosis puede incrementarse según necesidad en 5 mg diarios cada dos o tres días de tratamiento, siendo la dosis óptima 20 a 30 mg en la mayoría de los pacientes dividida en dos o tres tomas por día. No se debe ingerir por más de 4 meses. La dosis diaria no debe superar los 60 mg / día.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:
No se recomienda la administración de buspirona a pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con disfunción renal de leve a grave, el clearance de la buspirona puede disminuir hasta un 50%, sin embargo, no existe una clara relación entre el grado de insuficiencia renal y el grado de cambio en la remoción de buspirona. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitorizados, ya que puede requerir una reducción de la dosis.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:
No se recomienda la administración de buspirona a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

Esta contraindicado en caso de hipersensibilidad a buspirona o a cualquier otro componentes de la fórmula. También esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática y renal graves.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes son mareos, náuseas, dolor de cabeza, nerviosismo y excitación.

Las reacciones adversas que más comúnmente causaron el abandono del tratamiento con buspirona fueron las alteraciones del sistema nervioso central, principalmente mareos, insomnio, nerviosismo y somnolencia; trastornos gastrointestinales, principalmente náuseas y otros trastornos diversos, como dolor de cabeza y fatiga.

A continuación se enumeran los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia superior o igual al 1% en pacientes a los que se les administro buspirona durante 4 semanas. Taquicardia / palpitaciones, mareos, somnolencia, nerviosismo, insomnio, mareos, disminución de la concentración, excitación, ira / hostilidad, confusión, depresión, visión borrosa, náuseas, sequedad de boca, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolores musculoesqueléticos, parestesia, falta de coordinación, temblor, erupción cutánea, dolor de cabeza, fatiga, debilidad.

Otras reacciones adversas observadas tras la administración de buspirona son:
Cardiovascular
Frecuente fue el dolor torácico inespecífico, poco frecuentes fueron síncope, hipotensión e hipertensión, accidente cerebrovascular; y fueron raras, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, cardiomiopatía,

y bradicardia.

Sistema Nervioso Central
Frecuentes fueron alteraciones de sueño, poco frecuentes fueron despersonalización, disforia, intolerancia al ruido, euforia, acatisia, temor, pérdida de interés, disociación, alucinaciones, movimientos involuntarios, se redujo el tiempo de reacción, ideación suicida, convulsiones; raras fueron sensación de claustrofobia, intolerancia al frío, estupor, problemas del habla, psicosis.

Oídos, ojos, nariz y garganta
Frecuentes fueron congestión, tinitus, dolor de garganta y nariz; poco frecuentes fueron enrojecimiento y picazón de ojos, alteración del gusto, olfato alterado, y conjuntivitis; raras fueron anormalidades del oído interno, dolor ocular, fotofobia y presión sobre los ojos.

Endocrino
Raros fueron galactorrea y anormalidad de la tiroides.

Gastrointestinales
Poco frecuentes fueron flatulencia, anorexia, aumento del apetito, salivación, colon irritable, y sangrado rectal; raro fue el ardor de lengua.

Genitourinario
Poco frecuentes fueron alteraciones en la frecuencia urinaria, disuria inicial, irregularidad y manchado menstrual, raras son la amenorrea, enfermedad pélvica inflamatoria, enuresis, y nocturia.

Musculoesqueléticos
Fueron poco frecuentes los calambres musculares, espasmos musculares o rigidez muscular, y artralgias, rara fue la debilidad muscular.

Respiratorias
Poco frecuentes fueron hiperventilación, dificultad para respirar, y la congestión en el pecho, fue muy raro epistaxis.

Función Sexual
Poco frecuentes fueron disminución o aumento de la libido, raras son retraso de la eyaculación e impotencia.

Piel
Poco frecuentes fueron edema, prurito, hematomas, pérdida de cabello, piel seca, edema facial y ampollas; raras fueron acné y adelgazamiento de las uñas.

Laboratorio Clínico
Poco frecuentes fueron los incrementos de las aminotransferasas hepáticas (SGOT, SGPT); raras fueron la aparición de eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia.

Varios
Poco frecuentes fueron aumento de peso, fiebre, sensación de estruendo en la cabeza, pérdida de peso y malestar general, raras son abuso de alcohol, alteración del sangrado, pérdida de la voz e hipo.

EXPERIENCIA PORT-COMERCIALIZACIÓN
Informes voluntarios de pacientes han incluido desde casos raros de reacciones alérgicas (incluyendo urticaria), angioedema, rigidez en la dentadura, mareo (raramente reportado como vértigo), reacciones de distonía, ataxia, parestesia, convulsiones, síntomas extrapiramidales, discinesias (aguda y tardía), equimosis, labilidad emocional, síndrome serotoninérgico, dificultad transitoria del recuerdo, retención urinaria, alteraciones visuales (incluyendo la visión de túnel), parkinsonismo, acatisia, síndrome de piernas inquietas, desorden sicótico, inquietud, anormalidades en el sueño. Debido a la naturaleza incontrolada de estos informes espontáneos, una relación causal con el medicamento no ha sido determinada.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evitar la coadministración con grandes cantidades de jugo de pomelo. El uso concomitante de buspirona con un inhibidor de la monoamino oxidasa puede ocasionar una crisis hipertensiva. No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave.

Buspirona no detiene los síntomas de abstinencia producidos por el uso de sedantes / hipnóticos / ansiolíticos en pacientes dependientes de este tipo de medicamentos. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con buspirona, es recomendable retirar gradualmente los sedantes / hipnóticos / ansiolíticos de los pacientes, especialmente en aquellos que han utilizado un fármaco depresor del SNC de forma crónica como tratamiento previo.

Los estudios indican que buspirona es menos sedante que otros ansiolíticos, y no produce un deterioro funcional significativo. Sin embargo, sus efectos sobre el SNC son dependientes de cada individuo y no puede ser predecible la respuesta que tendrá el paciente, por lo tanto, los pacientes deben tener cuidado al operar un automóvil o al usar una maquinaria compleja, hasta que tengan la certeza de que el tratamiento con buspirona no les afecta negativamente. Buspirona administrado concomitantemente con alcohol no aumenta deterioro inducido por el alcohol en el rendimiento motor y mental, sin embargo es prudente evitar el uso concomitante de alcohol y buspirona.

Debido a que la buspirona puede unirse a los receptores de dopamina, se ha planteado su potencial de causar cambios neurológicos agudos y crónicos, mediados por el cambio en la neurotransmisión de dopamina (distonía, pseudo-parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía). Clínicamente, los ensayos controlados no ha podido identificar cuadros neurolépticos importantes, sin embargo un síndrome de inquietud, que aparece poco después del comienzo del tratamiento, se ha informado en una pequeña fracción de los pacientes tratados con buspirona.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios en animales no han revelado efectos fetotóxicos, sin embargo no se han realizados estudios controlados en mujeres. La seguridad de este medicamento no se ha establecido. Este tipo de drogas debe darse sólo cuando sea estrictamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna, la droga y sus metabolitos se distribuyen en leche de ratas. Por lo tanto, se recomienda que el uso de buspirona en mujeres que amamantan deba evitarse.

Interacciones:

La administración concomitante de buspirona con inhibidores de la monoamino oxidasa (clorgilina, iproniazid, isocarboxacida, meclobemida, nialamida, pargylina, fenelzina, procarbazina, selegilina, toloxatone, tranilcipromina) no es recomendable, ya que casos de crisis hipertensivas han sido descritas después de la administración simultanea de los inhibidores de la MAO con buspirona.

La concomitancia de buspirona con inhibidores del citocromo P450 3A4, como son diltiazem, eritromicina, itraconazol, nafazodona, rifampicina, verapamilo, el jugo de pomelo, ketoconazol o ritonavir; pueden inhibir el metabolismo de buspirona produciendo un incremento en las concentraciones séricas de este medicamento, con lo cual se incrementan el riesgo de padecer reacciones adversas atribuibles a buspirona. El caso opuesto, la co-administración de buspirona con inductores del citocromo P450 3A4 como son dexametasona, fenitoína, fenobarbital o carbamazepina; pueden aumentar la tasa de metabolización de buspirona, lo que puede resultar en una pérdida del efecto ansiolítico.

La concomitancia de buspirona con citalopram, linezolid o hierba de San Juan incrementan el riesgo de padecer un síndrome serotoninérgico. La administración concomitante de buspirona con tapentadol incrementa el riesgo de depresión respiratoria y depresión a nivel nervioso central.

La administración conjunta de fluoxetina y ginko pueden precipitar la aparición de estados hipomaníacos. La concomitancia de buspirona con clozapina incrementa el riesgo de hemorragia gástrica e hiperglucemia.

Sobredosificación:

Unos pocos casos de sobredosis de buspirona se han reportado, en donde todos los pacientes tuvieron una completa recuperación y no se han reportado muertes después de la sobredosificación de buspirona. Clínicamente se ha descrito, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, miosis y distensión gástrica como manifestaciones de una sobredosificación por buspirona, con dosis que se acercaban a los 375 mg por día.

Tratamiento
No hay un antídoto específico para la intoxicación buspirona, el tratamiento de la sobredosificación por buspirona generalmente implica el tratamiento sintomático y de soporte. Después de la ingestión aguda de la buspirona, el estómago debe vaciarse de inmediato mediante la inducción a emesis o por lavado gástrico. Si el paciente está en estado de coma, está convulsivo o no tiene, o no es capaz de producir el reflejo del vómito, el lavado gástrico es la opción.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

PERTIUM

Antihipertensivo



Descripcion:

PERTIUM contiene nebivolol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico cardioselectivo B1.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Nebivolol (Como clorhidrato) 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Nebivolol es un antihipertensivo clasificado como betabloqueador adrenérgico cardioselectivo (beta 1) que se presenta como una mezcla racémica de SRRR-Nebivolol (D-Nebivolol) y RSSS-Nebivolol (L-Nebivolol). En pacientes metabolizadores rápidos (la mayoría de la población) y en dosis menores o iguales a 10 mg, Nebivolol es preferentemente bloqueador beta 1 selectivo. En metabolizadores lentos y altas dosis, Nebivolol tiene un efecto bloqueador sobre receptores beta1 y beta 2. Nebivolol reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial, tanto en reposo como en esfuerzo, en normotensos e hipertensos. A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de efecto antagonista sobre receptores alfa adrenérgicos. Durante el tratamiento, tanto crónico como agudo, la resistencia vascular sistémica disminuye en pacientes tratados con Nebivolol.

Se ha demostrado que Nebivolol revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de Oxido Nítrico, lo que se traduce en una protección vascular adicional durante el tratamiento con este compuesto.

En estudios animales tanto in vivo como in vitro se ha demostrado que Nebivolol no presenta un efecto simpaticomimético intrínseco. En voluntarios sanos se ha demostrado que Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad ni la resistencia en el test de esfuerzo máximo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se plantea que su efecto deriva de la combinación de 2 actividades farmacológicas:
• Antagonista competitivo selectivo de receptores beta-1, actividad que es atribuida a D-Nebivolol, y que sería en gran parte responsable de la reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.
• Propiedad vasodilatadora moderada debida posiblemente a una activación de la vía de L-arginina/Oxido nítrico, actividad que es atribuida a L-Nebivolol, que además parece reducir u oponerse al efecto inótropo negativo del D-Nebivolol, lo que resultaría en una resistencia vascular periférica disminuida con un gasto cardiaco

conservado.

FARMACOCINÉTICA:

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos luego de la administración oral. No hay influencia de los alimentos en su absorción y puede ser administrado durante o después de las comidas. Nebivolol es extensamente metabolizado y una parte pasa a metabolitos hidroxilados activos. Es metabolizado por hidroxilación alicíclica y aromática, N-dealkilación y glucuronización. El metabolismo de Nebivolol por hidroxilación ocurre por la vía de Citocromo P450, isoenzima CYP2D6.

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de Nebivolol es de 12% para los metabolizadores rápidos y prácticamente completa para los metabolizadores lentos. En el equilibrio, y a dosis terapéuticas, el peak de concentración plasmática de Nebivolol inalterado, es de 23 veces más elevado en metabolizadores lentos en comparación a los metabolizadores rápidos. Los peak promedio de concentraciones plasmáticas aparecen aproximadamente entre 1,5 a 4 horas post administración. Debido a las variaciones interindividuales, por las diferentes características de metabolización, se hace necesaria una adaptación posológica en cada caso. Para metabolizadores rápidos la vida media de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol es de alrededor de 10 horas. Para metabolizadores lentos la vida media es 3 a 5 veces más prolongada. Para los metabolizadores rápidos los valores plasmáticos de RSSS-Nebivolol son ligeramente más elevados que los del SRRR-Nebivolol. En el caso de metabolizadores lentos esta diferencia no es significativa. Para los metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de alrededor de 24 horas para Nebivolol y de varios días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada, entre dosis de 1 y 30mg de Nebivolol. La farmacocinética de Nebivolol no es modificada por la edad. Ambos enantiómeros se enlazan extensamente a albúminas. El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 98 %. Luego de una semana de administración de Nebivolol, el 38% de la dosis es excretada a través de la orina y el 48% a través de las heces. La excreción urinaria de Nebivolol en forma inalterada es inferior al 0,5% de la dosis. Volumen de distribución: 695 a 2.755 L.

Clasificación Terapéutica: Antihipertensivo. Bloqueador beta adrenérgico selectivo.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, leve, moderada y severa, junto a terapias estándar (por ejemplo diuréticos, digoxina, inhibidores ECA y antagonistas de la angiotensina II) en pacientes de edad mayor o igual a 70 años.

Posología y Administración:

Uso oral. Administrar según prescripción médica.

Hipertension arterial: Dosis adultos La dosis debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, con o sin alimentos, administrada como monoterapia o en combinación con otros agentes. El efecto de la terapia se evidencia en 1-2 semanas. Para pacientes que requieren posterior disminución de la presión sanguínea, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg, a intervalos de 2 o más semanas.

El aumento de la frecuencia de la dosis no ha demostrado presentar beneficios adicionales.

En pacientes con falla renal severa (clearance de creatinina menor de 30ml/min.), la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Incrementos de la dosis pueden realizarse con cautela, si se requieren.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de nebivolol está contraindicado.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (ICR): Dosis adultos: Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca

crónica (ICR) sin insuficiencia aguda en las últimas seis semanas. El médico debe tener experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Para pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las dos semanas previas al inicio del tratamiento con Nebivolol. El tratamiento de la ICR estable debe iniciarse y enseguida aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar una dosis óptima e individual de mantenimiento.

El ajuste de dosis se debe hacer a intervalos semanales o bisemanales según tolerancia del paciente. Administrar 1,25 mg de Nebivolol una vez al día; luego incrementar a 2,5 mg una vez al día; enseguida subir a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10mg. El inicio y el escalamiento de la dosis deben ser bajo supervisión médica experimentada.

La aparición de efectos secundarios puede impedir que los pacientes puedan recibir las dosis máximas recomendadas. En estos casos, los dosis alcanzada podrá disminuirse gradualmente y reintroducirse cuando se estime necesario. Durante la fase de ajuste, y en caso de empeorar la insuficiencia cardiaca o la intolerancia al tratamiento, se recomienda partir reduciendo la dosis o suspenderla completamente en caso que el paciente presente hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo AV.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis si la insuficiencia es leve a moderada. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que no está recomendado en estas circunstancias.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de Nebivolol está contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Nebivolol o a alguno de los excipientes de la formulación. Insuficiencia hepática o alteraciones severas de la función hepática.

Los betabloqueadores están contraindicados en los siguientes casos: Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca no controlada, enfermedad sinusal incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, bradicardia severa, hipotensión, formas severas de problemas circulatorios periféricos.

Antecedentes de broncoespasmo y asma.

Embarazo y lactancia

Reacciones Adversas:

Se han detectado los siguientes efectos adversos, con una frecuencia menor o igual al 1%: dolor de cabeza, fatiga, mareos, diarrea, nausea, insomnio, dolor del pecho, bradicardia, disnea, palpitaciones, rash, edema periférico.

Precauciones y Advertencias:

Las precauciones de uso son similares a las descritas para todos los betabloqueadores:

• La discontinuación abrupta de este medicamento en enfermedad coronaria puede exacerbar la angina o causar arritmias o un infarto miocárdico. Se recomienda hacerlo en un período de 1 a 2 semanas, y considerar restituirlo si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria.
• Usar con precaución en anestesia general.
• Aunque Nebivolol no afecta significativamente parámetros metabólicos como sensibilidad a la insulina o tolerancia a la glucosa, se recomienda usar con precaución en pacientes diabéticos, ya que el uso de Nebivolol

podría enmascarar una hipoglicemia, particularmente algunas manifestaciones de la hipoglicemia como la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar una hipoglicemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si Nebivolol tiene estos efectos. Pacientes que sufren de hipoglicemias espontáneas o pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales deben ser advertidos de esta posibilidad y Nebivolol debería ser usado con precaución.
• Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo. La discontinuación abrupta en tirotoxicosis puede ocasionar una crisis tirotóxica.
• Usar con precaución en pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva.
• Usar con precaución en pacientes con severo daño renal.
• El uso de beta-bloqueadores debe ser considerado con precaución en pacientes con psoriasis.
• La administración de beta-bloquedores puede agravar las reacciones anafilácticas.
• No es recomendable la administración de Nebivolol en niños y adolescentes, pues no hay estudios suficientes que garanticen la seguridad y eficacia de este fármaco en estos grupos.
• Uso en geriatría: Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos. Se ha asociado el uso de beta-bloqueadores con un incremento o exacerbación de alteraciones mentales en pacientes ancianos. Usar con precaución en este grupo etario.
• Uso concomitante con bloqueadores de calcio del tipo verapamilo o diltiazem puede afectar la frecuencia y el ritmo cardiaco.
• No se recomienda su uso concomitante con otros beta-bloqueadores.
• En casos de falla cardiaca congestiva compensada debe usarse con precaución, pues puede empeorar la contractilidad miocárdica y profundizarse la falla cardiaca. Considerar su descontinuación si esto sucede.
• Precaución si existe daño renal severo y en daño hepático moderado, por riesgo de toxicidad de la droga.

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de Nebivolol en el embarazo. Los beta-bloqueadores atraviesan la placenta y reducen la perfusión placentaria, lo que se asocia con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro.

No se recomienda el uso de Nebivolol en la lactancia, ya que los estudios en animales demuestran que éste se excreta a través de la leche materna.

Interacciones:

Las drogas que inhiben la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, se puede esperar que incrementen los niveles plasmáticos de Nebivolol. Cuando este es co-administrado con un inhibidor o un inductor de esta enzima, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y las dosis de Nebivolol ajustadas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas detectadas. Estudios in vitro han demostrado que concentraciones terapéuticamente relevantes de ambos enantiomeros de Nebivolol no inhibien citocromo P450.

Las siguientes drogas se ha visto que interactúan al administrarse concomitantemente:

• Fluoxetina: incrementa niveles plasmáticos de Nebivolol.
• Antagonistas H-2 de histamina (ranitidina, cimetidina) incrementan niveles plasmáticos de nebivolol.
• Sildenafil: disminuye niveles plasmáticos de Sildenafil, y aumenta riesgo de hipotensión.

Las siguientes drogas han demostrado no interactuar con Nebivolol cuando se administran concomitantemente.
• Digoxina
• Warfarina
• Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)
• Ramipril
• Losartan
• Carbón activado
• Acetaminofeno
• Aspirina
• Atorvastatina

• Esomeprazol
• Ibuprofeno
• Levotiroxina
• Metformina
• Simvastatin
• Tocoferol

Sobredosificación:

Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de Nebivolol son bradicardia e hipotensión. Otros eventos adversos reportados con sobredosis de Nebivolol incluyen falla cardíaca, mareos, hipoglicemia, fatiga y vómitos. Así como broncoespasmo y bloqueo cardíaco. Debido a la extensa unión a proteínas que presenta Nebivolol, la diálisis no mejora la depuración de Nebivolol. Cuando se presenta sobredosis con este fármaco, se deben tomar las medidas de soporte generales, así como las específicas enfocadas a revertir los síntomas presentes.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C
Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PILOCARPINA

Antiglaucomatoso / Miótico



Descripcion:

PILOCARPINA contiene pilocarpina, pertenece a la clase terapéutica Antiglaucomatoso - Miótico

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Pilocarpina Clorhidrato 2g (2%)
Excipientes c.s.

Pilocarpina Clorhidrato 4g (4%)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

PILOCARPINA solución oftálmica 2%: Frasco gotario con 10 ml
PILOCARPINA solución oftálmica 4%: Frasco gotario con 10 ml

Indicaciones:

Glaucoma de ángulo abierto. Glaucoma de ángulo. Cerrado. Agente miótico usado para contrarrestar los efectos de los agentes midriáticos y ciclopléjicos después de ciertos exámenes y procedimientos quirúrgicos.

Posología y Administración:

Uso: oftálmico
Dosis : según prescripción médica
Dosis usual: El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:
1 a 2 gotas cada 4, 6 a 12 horas. Tratamiento de glaucoma agudo de ángulo cerrado la dosis usual es 1 gota de Pilocarpina 2% en el ojo afectado cada 5 a 10 minutos por 3 a 6 dosis, seguido de 1 gota cada 1 a 3 horas, hasta control de la presión.

Contraindicaciones:

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
Glaucoma asociado a proceso inflamatorio, especialmente donde hay riesgo de sinequia (adherencia del iris a la córnea) posterior. La terapia miótica se debe discontinuar temporalmente si se produce iritis (inflamación de los tejidos que sostienen el iris), sinequia u opacidad del lente.

Reacciones Adversas:

Puede causar sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento o aumento de la secreción mucosa en las primeras semanas de terapia. Ocasionalmente se puede producir modificación del campo visual, vasodilatación conjuntival y espasmo del músculo ciliar.
La absorción sistémica puede dar lugar a las siguientes reacciones adversas: aumento de la sudoración, temblor muscular, nauseas, vómitos, diarrea, dificultad para respirar o respiración con ruido y aumento de la salivación. Si se producen, consulte inmediatamente a su médico.

Precauciones y Advertencias:

Pilocarpina debe ser usado con precaución en pacientes con abrasión de la córnea. La aplicación repetida y prolongada de la solución oftálmica puede producir efectos sistémicos. No usar en miopías si no se ha verificado el estado de la retina, para evitar desprendimiento de ésta.
Se debe tener precaución con el uso de pilocarpina oftálmica en presencia de algunas enfermedades como asma bronquial, queratitis o conjuntivitis. En estos casos consulte a su médico la conveniencia de usar este producto.
Debido a que puede absorberse en forma sistémica, su uso durante el embarazo y el periodo de lactancia deberá realizarse con precaución, bajo estricto control médico y sólo si es estrictamente necesario.
No se ha establecido la seguridad de uso en pacientes pediátricos.
La miosis causa dificultad en la adaptación a la oscuridad. Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado al conducir de noche y de realizar actividades riesgosas en lugares poco iluminados
Evitar que la punta del gotario entre en contacto con la superficie del ojo.

Interacciones:

No se han descrito.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C protegido de la luz.
Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PROSTOP-D

Antagonista de los receptores alfa adrenérgicos



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto DUTASTERIDA 0,5 mg / TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0,4 mg cápsulas duras, publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), con fecha, abril del 2017 [en línea] < http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72275/72275_ft.pdf pdf / > [consulta: 18/07/2019].

Descripcion:

Prostop-D contiene Dutasterida y Tamsulosina. La dutasterida pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa y la tamsulosina pertenece al grupo de medicamentos denominados alfa bloqueantes.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Dutasterida 0,5 mg
Tamsulosina (como clorhidrato) 0,4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos, código ATC: G04CA52.
Dutasterida-tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5-ARI) e hidrocloruro de tamsulosina, un antagonista de los adrenoreceptores 1a y 1d. Estos medicamentos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran rápidamente los síntomas, el flujo urinario y reducen el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y la necesidad de cirugía relacionada con la HBP. Dutasterida inhibe tanto las isoenzimas 5-alfa reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP. La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos 1a y 1d en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores 1 en la próstata son del subtipo 1a.

Cáncer de mama:
En los ensayos clínicos de 4 años de duración CombAT y REDUCE, que han proporcionado una exposición de dutasterida de 17.489 pacientes-año y una exposición a la combinación de dutasterida y tamsulosina de 5.027 pacientes-año, no se notificaron casos de cáncer de mama en ninguno de los grupos de tratamiento.
Según bases de datos sanitarias, dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno llevado a cabo en EE.

UU. (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y otro en Reino Unido (n=398 casos de cáncer de mama y n=3.930 controles) no mostraron incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs. Los resultados del primer estudio no identificaron una asociación positiva para el cáncer de mama en hombres (riesgo relativo para ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico de cáncer de mama en comparación con < 1 año de uso: 0,70: IC 95%: 0,34, 1,45). En el segundo estudio los odds ratio estimados para cáncer de mama asociado al uso de 5-ARIs en comparación con el no uso fue 1,08: IC 95%: 0,62, 1,87.
La relación causal entre la aparición de cáncer de mama en hombres y el uso de dutasterida a largo plazo no se ha establecido.

Efectos sobre la fertilidad masculina:
No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

Reacciones adversas cardiovasculares:
En un estudio de 4 años de HBP en el que se administró dutasterida en combinación con tamsulosina a 4.844 hombres (estudio CombAT), la incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en el grupo de combinación (14/1.610; 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos que recibieron monoterapia: dutasterida (4/1.623; 0,2%) y tamsulosina (10/1.611; 0,6%).
En otro estudio de 4 años de duración, 8.231 hombres de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres mayores de 60 años (estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que tomaban 0,5 mg de dutasterida una vez al día (30/4.105; 0,7%) en comparación con los sujetos que tomaban placebo (16/4.126; 0,4%). Un análisis post-hoc de este estudio demostró una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que tomaban dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores alfa1 de manera concomitante (12/1.152; 1,0%), en comparación con los sujetos que tomaban dutasterida sin antagonista de adrenoreceptores alfa1 (18/2.953; 0,6%), placebo y un antagonista de adrenoreceptores alfa1 (1/1.399; <0,1%), o placebo sin antagonista de adrenoreceptores alfa1 (15/2.727; 0,6%).
En un metaanálisis de 12 estudios clínicos aleatorizados (n=18.802), controlados con placebo o con comparador control que evaluaban los riesgos de desarrollar reacciones adversas cardiovasculares por el uso de dutasterida (en comparación con controles) no se encontró un aumento estadísticamente significativo consistente en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1,05; IC 95%: 0,71, 1,57), infarto agudo de miocardio (RR 1,00; IC 95%: 0,77, 1,30) o accidente cerebrovascular (RR 1,20; IC 95%: 0,88, 1,64).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado:
En un estudio comparativo de 4 años de dutasterida frente a placebo, 8.231 hombres de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres mayores de 60 años (estudio REDUCE), a 6.706 sujetos se les realizó una biopsia con aguja (requisito primario del protocolo) para tener datos de análisis y determinar los valores de Gleason. 1.517 sujetos fueron diagnosticados con cáncer de próstata durante el estudio. La mayoría de los cánceres de próstata detectables por biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6; 70%).
La incidencia de cáncer de próstata con Gleason 8-10 fue mayor en el grupo de dutasterida (n=29; 0,9%) que en el grupo placebo (n=19; 0,6%) (p=0,15). En los años 1-2, el número de sujetos con cánceres con Gleason 8-10 fue similar en el grupo de dutasterida (n=17; 0,5%) y en el grupo placebo (n=18; 0,5%). En los años 3-4, se diagnosticaron más cánceres con Gleason 8-10 en el grupo dutasterida (n=12; 0,5%) que en el grupo placebo (n=1; <0,1%) (p=0,0035). No se dispone de datos sobre los efectos de dutasterida en hombres con riesgo de sufrir cáncer de próstata más allá de 4 años. El porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue consistente a lo largo de los periodos de tiempo del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo dutasterida (0,5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo de placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue más bajo durante los años 3-4 que en los años 1-2 (<0,1% versus 0,5%, respectivamente) (ver sección 4.4). No hubo diferencia en la incidencia de cánceres con Gleason 7-10 (p=0,81).
El estudio adicional de seguimiento de 2 años del estudio REDUCE no identificó nuevos casos de cáncer de próstata con valores de la escala de Gleason de 8 a 10.
En un estudio de 4 años de HBP (estudio CombAT), en el cual el protocolo no exigía realizar biopsias y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias causales, las tasas de cánceres con Gleason 8-10 fueron (n=8; 0,5%) para dutasterida, (n=11; 0,7%) para tamsulosina y (n=5; 0,3%) para la terapia de combinación.
Cuatro estudios epidemiológicos diferentes basados en la población (dos de los cuales se basaron en una

población total de 174.895, uno con una población de 13.892 y otro con una población de 38.058) mostraron que el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa no está asociado a la aparición de cáncer de próstata de alto grado, ni a cáncer de próstata ni a la mortalidad en general.
La relación entre dutasterida y cáncer de próstata de alto grado no está clara.

Tamsulosina:
Tamsulosina aumenta el flujo urinario máximo. Alivia la obstrucción mediante la relajación del músculo liso de próstata y uretra, mejorando así los síntomas de vaciado. Mejora asimismo los síntomas de llenado en los que la inestabilidad de la vejiga juega un importante papel. Estos efectos sobre los síntomas de llenado y vaciado se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La necesidad de tratamiento quirúrgico o cateterización se retrasa significativamente.
Los antagonistas de adrenoreceptores alfa1 pueden reducir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Durante los estudios realizados con tamsulosina no se observó una reducción de la presión arterial clínicamente significativa.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción
Dutasterida:
Tras la administración oral de una dosis única de dutasterida 0,5 mg, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasterida es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no está afectada por los alimentos.
Tamsulosina:
Tamsulosina se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. Tanto la velocidad como el grado de absorción de la tamsulosina se reducen cuando se toma dentro de los 30 minutos siguientes a la comida. La uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando Prostop-D siempre después de la misma comida. Tamsulosina muestra una exposición de plasma proporcional a la dosis.
Los niveles en plasma de tamsulosina alcanzan su máximo unas 6 horas después de una dosis única de tamsulosina en estado posprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples, la Cmax en pacientes es de alrededor de 2/3 partes superior a la que se obtiene después de una dosis única. Si bien esta observación se realizó en pacientes de edad avanzada, el mismo hallazgo cabría esperar también entre personas jóvenes.

Distribución
Dutasterida:
Dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Tras dosificación diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en el estado de equilibrio después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses. Se alcanzan concentraciones séricas en el estado de equilibrio (Css) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día. El promedio del coeficiente de partición de dutasterida del suero en semen fue del 11,5%.
Tamsulosina:
En hombres, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es pequeño (aprox. 0,2 l/kg).

Biotransformación
Dutasterida:
Dutasterida es ampliamente metabolizada in vivo. In vitro, dutasterida es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.
Tras dosificación oral de dutasterida 0,5 mg/día hasta alcanzar el estado de equilibrio, del 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excretan como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Solo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.
Tamsulosina:
No hay bioconversión enantiomérica de hidrocloruro de tamsulosina [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. El hidrocloruro de tamsulosina se metaboliza ampliamente por las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta inalterado en la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos no ha sido establecido. Los resultados in vitro indican que CYP3A4 y CYP2D6 están implicados en el metabolismo de la tamsulosina, al igual que otras isoenzimas CYP que participan de forma minoritaria.

La inhibición de enzimas del metabolismo hepático de medicamentos puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina. Los metabolitos de hidrocloruro de tamsulosina sufren conjugación extensa con glucurónido o sulfato antes de la excreción renal.

Eliminación
Dutasterida:
La eliminación de dutasterida es dosis dependiente y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable. A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasterida es aclarado rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la vía de eliminación independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una vida media corta de 3 a 9 días.
A concentraciones terapéuticas, tras dosificación repetida de 0,5 mg/día, la vía de eliminación más lenta y lineal es la dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.
Tamsulosina:
Tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, apareciendo alrededor de un 9% de la dosis de forma inalterada.
Tras la administración intravenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de la tamsulosina en el plasma se encuentra entre las 5 y 7 horas. Debido a la farmacocinética de la velocidad controlada de absorción con tamsulosina en cápsulas de liberación modificada, la vida media de eliminación aparente de la tamsulosina en el estado de saciedad es de aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario es de aproximadamente 13 horas.

Pacientes de edad avanzada
Dutasterida:
Se evaluó la farmacocinética de dutasterida en 36 pacientes varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de dutasterida pero la vida media era más corta en hombres de menos de 50 años de edad. La vida media no fue estadísticamente diferente al comparar el grupo de 50-69 años con el grupo de mayores de 70 años.
Tamsulosina:
Un estudio comparativo cruzado de la exposición global (AUC) y la vida media de tamsulosina hidrocloruro indica que la disposición farmacocinética de hidrocloruro de tamsulosina puede ser algo más prolongada en los hombres de edad avanzada en comparación con voluntarios varones, jóvenes y sanos. El aclaramiento intrínseco es independiente de que hidrocloruro de tamsulosina se una a la glicoproteína ácida A1 (GAA), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición global (AUC) un 40% más elevada en sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 75 años en comparación con sujetos de edades entre los 20 y 32 años.

Insuficiencia renal
Dutasterida:
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de dutasterida se recupera en orina humana, así que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida para los pacientes con insuficiencia renal.
Tamsulosina:
Se ha comparado la farmacocinética de hidrocloruro de tamsulosina en 6 sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (30 ≤ CLcr < 70 ml/min/1,73m2) o moderada-grave (10 ≤ CLcr < 30 ml/min/1,73m2), y 6 sujetos normales (CL cr > 90 ml/min/1,73m2). Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de hidrocloruro de tamsulosina, la concentración libre (activa) de hidrocloruro de tamsulosina, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosis de hidrocloruro de tamsulosina. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr < 10 ml/min/1.73m2) no han sido estudiados.

Insuficiencia hepática
Dutasterida:
No se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de dutasterida en la insuficiencia hepática. Como dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasterida se prolongue.
Tamsulosina:
La farmacocinética de hidrocloruro de tamsulosina ha sido comparada en 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Si bien como resultado de una

alteración en la unión a la GGA se observó un cambio en la concentración plasmática total de hidrocloruro de tamsulosina, la concentración libre (activa) de hidrocloruro de tamsulosina no cambia significativamente, presentando un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de hidrocloruro de tamsulosina libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada, no requieren un ajuste de la dosis de hidrocloruro de tamsulosina. Hidrocloruro de tamsulosina no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

Datos preclínicos sobre seguridad:
No se han realizado estudios preclínicos con Prostop-D. Tanto dutasterida como hidrocloruro de tamsulosina han sido ampliamente evaluados en ensayos de toxicidad animal y los resultados obtenidos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de los inhibidores de la 5-alfa reductasa y los antagonistas de adrenoreceptores alfa1. A continuación se presenta la información disponible sobre los componentes por separado.
Dutasterida:
Los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos.
Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas macho han mostrado una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.
Como con otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a niveles en sangre suficientemente superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.
Tamsulosina:
Los estudios de toxicidad general y genotoxicidad no mostraron ningún riesgo particular para los seres humanos diferente a los relacionados con las propiedades farmacológicas de tamsulosina.
En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, el hidrocloruro de tamsulosina causó una mayor incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias en hembras. Estos resultados, probablemente causados por la hiperprolactinemia, y que solo se produjeron a dosis altas, se consideran clínicamente no relevantes.
Dosis altas de hidrocloruro de tamsulosina provocaron una reducción reversible de la fertilidad en ratas macho considerada posiblemente debido a los cambios en el contenido del semen o insuficiencia en la eyaculación. Los efectos de la tamsulosina en el recuento y la función espermática no han sido evaluados.
La administración de hidrocloruro de tamsulosina a ratas y conejos hembras preñadas a dosis superiores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

Indicaciones:

Para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en hombres con una próstata aumentada.

Posología y Administración:

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):
La dosis recomendada de Prostop-D es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) una vez al día.
Cuando se considere apropiado, Prostop-D se puede utilizar como sustituto de la terapia concomitante de dutasterida más hidrocloruro de tamsulosina para simplificar el tratamiento.
Cuando sea apropiado clínicamente, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con dutasterida o hidrocloruro de tamsulosina por Prostop-D.

Insuficiencia renal:
No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina. No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El uso de Prostop-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica:
Dutasterida-tamsulosina está contraindicado en niños menores de 18 años de edad.

Forma de administración:
Para uso oral.
Debe indicarse a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día. Las cápsulas no se deben masticar o abrir. El contacto con el contenido de la cápsula de dutasterida contenida dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

Contraindicaciones:

Prostop-D está contraindicado en:
- Mujeres, niños y adolescentes.
- Pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, a la tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), soja, cacahuete o alguno de los excipientes incluidos en el producto.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Reacciones Adversas:

Los datos que se presentan a continuación hacen referencia a la coadministración de dutasterida y tamsulosina a través del análisis realizado durante 4 años del estudio CombAT una comparación de dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg, administrados una vez al día durante cuatro años como coadministración o como monoterapia. La información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes por separado (dutasterida y tamsulosina) se muestran a continuación. Se debe tener en cuenta que no todos los eventos adversos notificados de los componentes por separado, han sido notificados con el medicamento referente. Aun así, estos eventos adversos han sido incluidos para proporcionar información al médico.
Los resultados a 4 años del estudio CombAT han mostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa, juzgada como tal por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento, fue respectivamente de un 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de combinación dutasterida + tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasterida y un 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo en terapia con la combinación en el primer año de tratamiento fue debida a una incidencia mayor en este grupo de los trastornos del aparato reproductor, específicamente los trastornos en la eyaculación.
En la tabla que figura a continuación, se muestran los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, comunicados con una incidencia superior o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT, estudios clínicos de las monoterapias en HBP y el estudio REDUCE. Adicionalmente, a continuación, se incluyen los efectos adversos de tamsulosina en base a la información disponible y de dominio público. La frecuencia de los efectos adversos puede aumentar cuando se administra la terapia de combinación.

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos son:
Frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). Dentro de cada agrupación de Clasificación de Órganos del Sistema, los eventos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	Dutasterida + Tamsulosina	Dutasterida	Tamsulosina
Trastornos del sistema nervioso	Sincope	-	-	Raro
	Mareo	Frecuente	-	Frecuente
	Dolor de cabeza	-	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	Dutasterida + Tamsulosina	Dutasterida	Tamsulosina
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca Palpitaciones	Poco frecuente -	Poco frecuente -	- Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	-	-	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis	-	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Diarrea Náuseas Vómitos	- - - -	- - - -	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema Sindrome St-Johnson Urticaria Erupción Prurito	- - - - -	- - - - -	Raro Muy raro Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo Impotencia Libido alterada (disminución) Trastorno en la eyaculación Alteraciones de la mama	- Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente	- Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente	Muy raro - - Frecuente -
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	-	-	Poco frecuente

OTROS DATOS
El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo tratado con dutasterida frente al grupo tratado con placebo. No se ha establecido si el efecto de la dutasterida en la reducción del volumen prostático u otros factores relacionados del estudio ha podido tener impacto en los resultados del mismo.
Durante los ensayos clínicos y el uso poscomercialización se ha notificado: cáncer de mama en hombres.
Dutasterida:
Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.
Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: depresión.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertricosis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Frecuencia no conocida: dolor e hinchazón testicular.
Tamsulosina:
Durante la vigilancia poscomercialización, se ha asociado la terapia con antagonistas de adrenoreceptores alfa1, incluyendo la tamsulosina, a la aparición del Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas.
Adicionalmente se han notificado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, deterioro visual, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, problemas de eyaculación, eyaculación retrógrada, incapacidad para eyacular y boca seca asociadas al uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el papel que juega la tamsulosina en su causalidad no puede ser determinado de forma fiable.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento de combinación se debe prescribir tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo debido a un posible incremento del riesgo de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardiaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento alternativas, incluidas las monoterapias.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado:
El estudio REDUCE, un estudio de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasterida diarios en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de entre 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia prostática negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cánceres de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 no está clara. Por ello, se debe examinar con regularidad a los pacientes en tratamiento con Prostop-D para identificar cáncer de próstata.

Antígeno prostático específico (PSA):
La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Prostop-D provoca una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.
Se debe establecer un nuevo PSA basal después de 6 meses de tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con Prostop-D. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con Prostop-D podría indicar la presencia de cáncer de próstata o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con Prostop-D y se debe evaluar cuidadosamente, incluso si los valores se encuentran dentro del rango de la normalidad para hombres que no se encuentren en tratamiento con inhibidores de la 5-alfa reductasa. Para la interpretación del valor del PSA en pacientes en tratamiento con dutasterida, se deben intentar conseguir valores de PSA anteriores para poder compararlos.
El tratamiento con Prostop-D no interfiere con el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata tras haber establecido un nuevo nivel basal.
Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal al cabo de 6 meses desde la interrupción del tratamiento. El cociente entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la influencia de Prostop-D. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con Prostop-D, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

Antes de iniciar el tratamiento con Prostop-D, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar un tacto rectal, así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata u otras enfermedades que puedan causar los mismos síntomas que la HBP.

Reacciones adversas cardiovasculares:
En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de acontecimientos notificados principalmente como insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue ligeramente mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores alfa1, principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo y otros datos disponibles para dutasterida o antagonistas de adrenoreceptores alfa1 no respaldan la conclusión de un aumento de riesgos cardiovasculares.

Cáncer de mama:
En raras ocasiones se han notificado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida en los ensayos clínicos y durante el periodo poscomercialización. Sin embargo, estudios epidemiológicos no mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa. Los médicos deben instruir a sus pacientes para que, ante cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato.

Insuficiencia renal:
El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min) debe realizarse con precaución, ya que no se han realizado estudios en esta población de pacientes.

Hipotensión:
Ortostática: al igual que con otros antagonistas de adrenoreceptores alfa1, durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, a consecuencia de lo cual, raramente, puede producirse un síncope. Se debe advertir a los pacientes que comiencen el tratamiento con Prostop-D que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o tumbarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, el paciente en tratamiento con antagonistas de adrenoreceptores alfa1 debe estar hemodinámicamente estable antes de comenzar a usar inhibidores de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).
Sintomática: se recomienda tener precaución cuando se administren agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, como la tamsulosina, en combinación con inhibidores de PDE5 (p. ej. sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo). Tanto los antagonistas de adrenoreceptores alfa1 como los inhibidores de PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. Es posible que el uso concomitante de estos dos tipos de medicamentos pueda causar hipotensión sintomática.

Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio:
En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina, se ha observado durante la cirugía de cataratas, el Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con Prostop-D en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.
Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos, deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con Prostop-D, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.
La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas todavía no se ha establecido.

Cápsulas rotas:
Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas. Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6:
La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol) o, en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p. ej. paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de hidrocloruro de tamsulosina en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores moderados de CYP3A4, inhibidores potentes o moderados de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6 o en pacientes que se conozca que sean metabolizadores lentos de CYP2D6.

Insuficiencia hepática:
Prostop-D no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de Prostop-D en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Excipientes:
Este medicamento contiene lecitina de soja, que puede contener aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios sobre los efectos que Prostop-D puede ocasionar en la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que estén tomando Prostop-D de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

Embarazo y Lactancia:

La utilización de Prostop-D está contraindicada en mujeres. No se han realizado estudios para investigar los efectos de Prostop-D durante el embarazo, lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja los datos obtenidos de los estudios realizados a los componentes por separado.

Embarazo:
Al igual que el resto de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de

sujetos que recibían dutasterida. Se desconoce si un feto masculino se puede ver afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).
Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.
La administración de hidrocloruro de tamsulosina en ratas y conejos hembras preñadas no evidenció daño fetal.

Lactancia:
Se desconoce si dutasterida o tamsulosina se excretan por leche materna.

Fertilidad:
Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides) de hombres sanos. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.
No se han evaluado los efectos del hidrocloruro de tamsulosina en el recuento de espermatozoides o en la función del esperma.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con Prostop-D. La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado.

Dutasterida
Para obtener información sobre el descenso de los niveles de PSA sérico durante el tratamiento con dutasterida y directrices relativas a la detección del cáncer de próstata.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de dutasterida:
Dutasterida se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos. Los estudios in vitro indican que su metabolismo está catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se ha realizado ningún estudio formal sobre la interacción con inhibidores potentes del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético poblacional, las concentraciones de dutasterida en suero fueron una media de 1,6 a 1,8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P) frente a otros pacientes.
La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej. ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero. No es probable que se produzca una inhibición adicional de la 5-alfa-reductasa durante exposiciones crecientes de dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse todavía más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante para alcanzar un nuevo estado de equilibrio.
La administración de 12 g de colestiramina una hora después de la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos:
En un pequeño estudio (n=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg administrada diariamente) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna.
Dutasterida no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o de digoxina. Esto indica que dutasterida no induce/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glicoproteína P. Los estudios de interacción in vitro indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Tamsulosina
La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina con medicamentos que pueden producir una disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos, inhibidores de la enzima PDE5 y otros antagonistas de adrenoreceptores alfa1, podría causar un aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida-tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros antagonistas de adrenoreceptores alfa1.
La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4)

produjo un aumento de la Cmax y el AUC (área bajo la curva) de hidrocloruro de tamsulosina por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la Cmax y el AUC de hidrocloruro de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente.
Cuando hidrocloruro de tamsulosina se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4, es de esperar un incremento similar en la exposición a hidrocloruro de tamsulosina en metabolizadores lentos del CYP2D6 en comparación con metabolizadores extensivos de CYP2D6. Los efectos de la coadministración de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 con hidrocloruro de tamsulosina no se han evaluado clínicamente, sin embargo, existe la posibilidad de un aumento significativo en la exposición a tamsulosina.
La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo un descenso en el aclaramiento (26%) y un aumento en el AUC (44%) de hidrocloruro de tamsulosina. Se debe tener especial precaución cuando se administre dutasterida-tamsulosina en combinación con cimetidina.
No se ha realizado un estudio de interacción definitivo entre hidrocloruro de tamsulosina y warfarina. Los resultados de estudios limitados in vitro e in vivo no son concluyentes. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de warfarina y hidrocloruro de tamsulosina debe realizarse con precaución.
No se han descrito interacciones en la administración simultánea de hidrocloruro de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. El uso concomitante con furosemida provoca una caída de los niveles de tamsulosina en plasma, pero como los niveles permanecen en los rangos normales, la posología no necesita ser ajustada.

In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida y simvastatina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Sobredosificación:

No se dispone de información sobre los efectos que Prostop-D pueda provocar en caso de sobredosificación. En las siguientes declaraciones, se refleja la información disponible para los componentes por separado.

Dutasterida:
En estudios de dutasterida realizados en voluntarios, se han administrado dosis únicas diarias de dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin problemas significativos de seguridad. En los estudios clínicos, se han administrado dosis diarias de 5 mg a los pacientes durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados a la dosis terapéutica de 0,5 mg. No hay antídoto específico para dutasterida, por lo tanto, ante una sospecha de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

Tamsulosina:
Se ha comunicado un caso de sobredosis aguda con 5 mg de hidrocloruro de tamsulosina. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mm Hg), vómitos y diarrea, que se trataron con reposición de líquidos pudiendo dar de alta al paciente ese mismo día. En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardiaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Debe monitorizarse la función renal y aplicar medidas de soporte general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas.
Pueden tomarse medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, puede procederse a lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase y mantener en su envase original
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el frasco.

PROTIUM - F

Suplemento Alimenticio



Descripcion:

Protium - F es una mezcla de dos cepas probióticas del género Lactobacillus ampliamente estudiadas y caracterizadas.

Composición:

Cada cápsula de administración oral contiene:
Lactobacillus acidophilus La-14®
Lactobacillus rhamnosus HN001®
Excipientes c.s

Presentaciones:

Estuche con 30 cápsulas

Posología y Administración:

Administración por vía oral.
Una toma diaria con las comidas, máximo 2 cápsulas al día.

PROTIUM - I

Suplemento Alimenticio



Descripcion:

PROTIUM Inmune contiene *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*

Composición:

Cada cápsula de administración oral contiene:
Lactobacillus acidophilus NCFM®
Bifidobacterium lactis Bi-07®

Presentaciones:

Estuche con 30 cápsulas

Posología y Administración:

Administración por vía oral.
Una toma diaria con las comidas, máximo 2 cápsulas al día.

PROTIUM - T

Suplemento Alimenticio



Descripcion:

PROTIUM TRANSIT contiene *Bifidobacterium lactis* HN019® y *Lactobacillus acidophilus* NCFM® (1*10¹º UFC)

Composición:

Cada cápsula contiene:
Bifidobacterium lactis HN019®
Lactobacillus acidophilus NCFM®
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Estuche con 30 cápsulas

Posología y Administración:

Tomar una cápsula con un vaso con agua junto con las comidas. Máximo dos porciones al día.

PRUVAL

Otros fármacos para la constipación



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto RESOLOR (prucaloprida). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), [en línea], http://www.aemps.gob.es/.

Descripcion:

PRUVAL contiene Prucaloprida, una dihidrobezofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales.

Composición:

Cada comprimido recubierto de PRUVAL 1 mg contiene:
Prucaloprida (como succinato) 1 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de PRUVAL 2 mg contiene:
Prucaloprida (como succinato) 2 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

PRUVAL 1 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
PRUVAL 2 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA
Prucaloprida es una dihidrobezofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales.

Estudios in vitro, han detectado afinidad por otros receptores, pero a concentraciones de al menos 150 veces superiores a las concentraciones efectivas por el receptor 5-HT4. Estudios en ratas a dosis superiores de 5 mg/kg (igual o superior a 30–70 veces la exposición clínica), se indujo hiperprolactinemia debido a la acción antagonista a nivel del receptor D2.

En perros, la prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT4: estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico lento. Además, la Prucaloprida induce grandes contracciones peristálticas. Estos son equivalentes a los movimientos de masa colónica en seres humanos, y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo de antagonistas selectivos del receptor 5-HT4, colocando de manifiesto que los efectos observados se ejercen por

medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT4.

Estos efectos farmacodinámicos de la prucaloprida se han confirmado en seres humanos con estreñimiento crónico mediante manometría en un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento para los evaluadores que investiga el efecto de 2 mg de prucaloprida y un laxante osmótico sobre la motilidad del colon según la determinación del número de contracciones colónicas propagadas de alta amplitud (HAPC, por sus siglas en inglés, conocidas también como contracciones migratorias gigantes). En comparación con un tratamiento para el estreñimiento que funciona a través de la acción osmótica, la estimulación procinética con prucaloprida aumentó la motilidad del colon según la determinación del número de HAPC durante las primeras 12 horas después de tomar el producto en fase de investigación. No se ha investigado el beneficio ni la importancia clínica de este mecanismo de acción en comparación con otros laxantes.

MECANISMO DE ACCIÓN:
Los efectos procinéticos de Prucaloprida se pueden explicar por su acción agonista selectiva de alta afinidad por el receptor de serotonina (5-HT4).

PERFIL FARMACOCINÉTICO:
Absorción: Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis única oral de 2 mg, la Cmáx se alcanza a las 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es >90%. La ingesta concomitante de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral de Prucaloprida.

Distribución: Se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución (Vdss) de 567 litros una vez alcanzado el estado estacionario. La unión a proteínas plasmáticas es de un 30% aproximadamente.

Metabolismo: El metabolismo no es la principal vía de eliminación de la Prucaloprida. El metabolismo in vitro del hígado humano es muy lento y solo se encuentran pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio realizado en hombres, con dosis orales de Prucaloprida radiomarcada, se recuperaron mínimas cantidades de ocho metabolitos en orina y heces. El metabolito cuantitativamente más importante en las excreciones, el R107504, daba cuenta del 3,2% y 3,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. Otros metabolitos identificados y cuantificados en la orina y las heces fueron el R084536 (formado por N-desalquilación) que daba cuenta del 3% de la dosis y productos de hidroxilación (3% de la dosis) y N-oxidación (2% de la dosis). El principio activo inalterado supuso un 92-94% de la radiactividad total en plasma. El R107504, R084536 y R104065 (formados por O-desmetilación) se identificaron como metabolitos plasmáticos menores.

Excreción: Una gran proporción del principio activo es excretado de forma inalterada (el 60-65% de la dosis administrada en orina y aproximadamente el 5% en heces). La excreción renal inalterada de Prucaloprida se debe tanto a la filtración pasiva, como la secreción activa.

El clearance plasmático promedio de Prucaloprida es de 317 ml/min. Su vida media terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días. Con el tratamiento diario de 2 mg de Prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml. La proporción de acumulación después de la dosificación de una vez al día varió de 1,9 a 2,3.

La farmacocinética de prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y fuera del rango terapéutico (hasta 20 mg). Prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- Farmacocinética poblacional: Un análisis de farmacocinético poblacional mostró que el clearance total aparente de Prucaloprida se correlaciona con el clearance de creatinina, sin ser afectado por la edad, peso corporal, sexo o raza.

- Pacientes de edad avanzada: Tras la administración de una dosis única diaria de 1 mg, las concentraciones plasmáticas máximas y el AUC de Prucaloprida en sujetos de edad avanzada fueron un 26% y un 28% más elevadas que en los adultos jóvenes. Este efecto puede ser atribuido a una menor función renal en las personas de edad avanzada.

- Deterioro de la función hepática: La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, la

Cmáx y el AUC de Prucaloprida fueron de un 10-20% mayor en comparación con los sujetos sanos.

-Deterioro de la función renal: En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de Prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron en promedio de un 25% y 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve (ClCR 50-79 ml/min) y moderada (ClCR 25-49 ml/min) respectivamente. En sujetos con insuficiencia renal avanzada (ClCR ≤ 24 ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos.

Indicaciones:

PRUVAL está indicado para el tratamiento sintomático de la constipación crónica en adultos, para quienes los laxantes no han proporcionado el alivio adecuado.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Adultos: 2 mg una vez al día, con o sin alimentos, a cualquier hora del día. Si después de 4 semanas el tratamiento no es eficaz, se deberá volver a examinar a la paciente y considerar el beneficio de continuar con el tratamiento. La eficacia en periodos superiores a tres meses no ha sido demostrada. En caso de tratamiento prolongado, se deberá reevaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares.

Poblaciones especiales:
- Pacientes de edad avanzada (>65 años): Comenzar con 1 mg una vez al día, si es necesario aumentar la dosis a 2 mg una vez al día.
- Pacientes pediátricos: No debe utilizarse PRUVAL en niños ni adolescentes menores de 18 años hasta que existan más estudios disponibles.
- Pacientes con insuficiencia renal: La dosis para pacientes con insuficiencia renal avanzada (GFR < 30 ml/min/1,73 m2) es 1 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
- Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) comenzar con 1 mg una vez al día, para mejorar la eficacia aumentar a 2 mg, si es necesario y si se tolera bien la dosis de 1 mg. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Contraindicaciones:

PRUVAL está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a prucaloprida o alguno de los componentes incluidos en la fórmula.
- Insuficiencia renal que requiera diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debida a un trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarrecto/megacolon tóxico.

Carcinogenesis:

Estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, en base a los estudios convencionales de farmacología en seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Reacciones Adversas:

En los ensayos clínicos controlados se han comunicado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas. Las frecuencias corresponden a:
Muy frecuentes: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras: < 1/10.000
Frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se han calculado en base al análisis integrado de 17 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Apetito disminuido.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: mareo. Poco frecuentes: temblor.
- Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: palpitaciones.
- Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal. Frecuentes: vómitos, dispepsia, flatulencia, ruidos gastrointestinales anormales. Poco frecuentes: Hemorragia rectal.
- Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: polaquiuria.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: fatiga. Poco frecuentes: fiebre, malestar general.

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes con PRUVAL ocurrieron con una frecuencia similar a la observada con el placebo (diferencia inferior al 1% de incidencia entre la Prucaloprida y el placebo) a excepción de las náuseas y la diarrea que ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con PRUVAL aunque menos intensas (diferencias en las incidencias entre Prucaloprida y el placebo del 1,3% para las náuseas y el 3,4% para la diarrea, respectivamente).

Se notificaron palpitaciones en el 0,7% de los pacientes con placebo, en el 0,9% de los pacientes que recibieron 1 mg de prucaloprida, en el 0,9% en los pacientes que recibieron 2 mg de prucaloprida y en el 1,9% de los pacientes que recibieron 4 mgde prucaloprida. La mayoría de los pacientes continuó tomando prucaloprida. Al igual que ocurre con cualquier nuevo síntoma, los pacientes deberán informar al médico si ocurren palpitaciones.

Precauciones y Advertencias:

Los comprimidos de Pruval contienen lactosa en su formulación. Precaución en pacientes que son intolerantes a galactosa, deficiencia de lactosa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, quienes no deben tomar este medicamento.

La excreción renal es la principal vía de eliminación de Prucaloprida. Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal avanzada.
Se debe tener precaución al prescribir PRUVAL a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que los datos disponibles son limitados.
Ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ejemplo, enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos) no se ha establecido la seguridad y eficacia de PRUVAL. Se debe tener precaución al prescribir PRUVAL a las pacientes con estas condiciones. Particularmente, cuando se utilice en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

En caso de diarrea grave, podría disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, se recomienda como precaución la utilización de un método anticonceptivo adicional.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: PRUVAL puede ejercer una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que en los estudios clínicos se ha observado mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de tratamiento.

Uso Pediátrico: No debe utilizarse PRUVAL en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: La experiencia con Prucaloprida durante el embarazo es limitada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Prucaloprida.

Lactancia: La Prucaloprida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de Prucaloprida. Al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de Prucaloprida durante la lactancia.

Interacciones:

La Prucaloprida presenta bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta principalmente de forma inalterada en la orina (aproximadamente el 60% de la dosis) y el metabolismo in vitro es muy lento.
La Prucaloprida no inhibió las actividades específicas del CYP450 en los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos a las concentraciones terapéuticamente relevantes.
Aunque la Prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

- Eritromicina: Administración concomitante con Prucaloprida aumentó en un 30% las concentraciones plasmáticas de eritromicina. Eritromicina no afectó la farmacocinética de Prucaloprida.
- Warfarina, digoxina, paroxetina, alcohol y anticonceptivos orales: No hubo efectos clínicamente relevantes en sus farmacocinéticas.
- Ketoconazol (200 mg 2 veces al día): Potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó la exposición sistémica de Prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante.
- Inhibidores potentes de la P-gp tales como verapamilo, ciclosporina A y quinidina: Efectos de similar magnitud a ketoconazol.
-Probenecid, cimetidina y paroxetina: La administración a dosis terapéuticas de estos no afectó la farmacocinética de la Prucaloprida.

Sobredosificación:

La sobredosis puede producir síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos de Prucaloprida, que incluyen cefalea, náuseas y diarrea.
No se dispone de tratamiento específico para la sobredosis con PRUVAL. En caso de sobredosis, administrar tratamiento sintomático y medidas de apoyo, según sea necesario.
La extensa pérdida de líquidos ocasionada por la diarrea o vómitos podría requerir la corrección de anomalías electrolíticas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

REALTA

Antidepresivo



Bibliografia:

Ficha técnica del producto duloxetina cápsulas duras gastrorresistentes publicada en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión: 15/05/23

Descripcion:

Realta contiene duloxetina, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina.

Composición:

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de REALTA® 30 mg contiene:
Duloxetina (como Clorhidrato) 30 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de REALTA® 60 mg contiene:
Duloxetina (como Clorhidrato) 60 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Realta 30 mg: Envase con 30 cápsulas
Realta 60 mg: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos. Código ATC: N06AX21.

Mecanismo de acción:
La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina incrementa de forma dosis-dependiente los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro de los animales.

Efectos farmacodinámicos:
La duloxetina normalizó el umbral del dolor en varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento doloroso en un modelo de dolor persistente. Se piensa que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta la duloxetina es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

Población pediátrica:
No se ha estudiado duloxetina en pacientes menores de 7 años.

Propiedades farmacocinéticas:
La duloxetina se administra como un único enantiómero. Se metaboliza de forma extensiva por enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), y posteriormente experimenta conjugación. La farmacocinética de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50- 60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

Absorción: La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de Cmax a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32% a 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica.

Distribución: La duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. Duloxetina se une tanto a la albúmina como a la alfa-1 glicoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática o renal.

Biotransformación: La duloxetina se metaboliza de forma extensiva y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónido de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de la 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina. Basándose en estudios in vitro, se considera que los metabolitos circulantes de duloxetina son farmacológicamente inactivos. No se ha investigado específicamente la farmacocinética de duloxetina en pacientes con un metabolismo lento en relación con el CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

Eliminación: La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 l/hora a 46 l/hora (media de 36 l/hora). Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina oscila entre 33 y 261 l/hora (media de 101 l/hora).

Poblaciones especiales:
Sexo: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (el aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50% menor en mujeres). Basándose en la superposición del rango de aclaramiento, las diferencias farmacocinéticas debidas al sexo no justifican la recomendación de utilizar una dosis menor para mujeres.

Edad: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente un 25% más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente para justificar ajustes en la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de Cmax y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por los sanos. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) afectó a la farmacocinética de duloxetina. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79% más bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

Mujeres en periodo de lactancia: Se estudió la disposición de duloxetina en 6 madres en periodo de lactancia que se encontraban como mínimo a 12 semanas post partum. Se detectó duloxetina en la leche materna y las concentraciones en el estado de equilibrio en leche materna fueron aproximadamente un cuarto de las plasmáticas. La cantidad de duloxetina en leche materna es de aproximadamente 7 µg/día para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

Población pediátrica: La farmacocinética de duloxetina en pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor manteniendo una pauta posológica de administración oral de 20 a 120 mg una vez al día, fue caracterizada utilizando un análisis de modelos de población basados en datos de 3 estudios. El modelo predictivo de las concentraciones plasmáticas de duloxetina en estado estacionario en pacientes pediátricos estaban mayoritariamente en el rango de concentraciones observado en pacientes adultos.

Indicaciones:

Tratamiento del desorden depresivo mayor.
Trastorno de ansiedad generalizada.
Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Para el tratamiento de la fibromialgia.
Para el tratamiento de dolor crónico del músculo esquelético.

Posología y Administración:

Posología
Trastorno depresivo mayor:
La dosis inicial recomendada es de una dosis total 60 mg/día administrado una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser aconsejable comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes se adapten al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No se ha demostrado beneficios adicionales con dosis mayores a 60 mg/día, aunque dosis de 120 mg/día ha demostrado ser efectiva, la seguridad no se ha evaluado adecuadamente.

Trastorno de ansiedad generalizada:
Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser deseable iniciar con 30 mg una vez al día durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Mientras que una dosis diaria de 120 mg una vez ha demostrado ser eficaz, no hay evidencia de que las dosis superiores a 60 mg/día brinden un beneficio adicional. Sin embargo, si se toma la decisión de aumentar la dosis por encima de 60 mg una vez al día, el incremento de la dosis debe ser de 30 mg una vez al día. La seguridad de dosis superiores a 120 mg una vez al día, no se ha evaluado adecuadamente.

Dolor neuropático periférico diabético:
La dosis inicial recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg aportan un beneficio significativo adicional y la dosis más alta es claramente menos tolerada. Para pacientes en los que la tolerancia es una preocupación, una dosis inicial más baja puede ser considerada. Dado que la diabetes frecuentemente se complica con la enfermedad renal, una dosis inicial mas baja inicial y un aumento gradual de la dosis deben ser consideradas en pacientes con insuficiencia renal.

Fibromialgia:
La dosis recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. El tratamiento debe comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg/día otorguen un beneficio adicional, incluso en pacientes que responden a una dosis de 60 mg, y dosis más alta se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

Dolor crónico musculoesquelético:
La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis se puede iniciar con 30 mg durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. No hay evidencia de que dosis más elevada otorgue un beneficio adicional, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis más altas se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

Tratamiento de Mantención:
Trastorno depresivo mayor: En general se acepta los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en el trastorno depresivo

mayor se ha demostrado con duloxetina como monoterapia. Realta debe administrarse a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada: En general se acepta que los episodios de trastorno de ansiedad generalizada requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en este trastorno se ha demostrado con duloxetina como monoterapia. Realta debe administrarse en un intervalo de dosis de 60-120 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de seguir un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Dolor neuropático periférico diabético: A medida que la progresión de la neuropatía periférica diabética es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la eficacia de duloxetina debe ser evaluada individualmente. La eficacia más allá de 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos controlados con placebo.

Fibromialgia: La fibromialgia es reconocida como una enfermedad crónica. La eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia se ha demostrado en estudios controlados con placebo de hasta 3 meses. La eficacia de duloxetina no se demostró en estudios más largos, sin embargo, la continuación del tratamiento debe basarse en la respuesta individual del paciente.

Dolor musculoesquelético crónico: La eficacia de duloxetina no ha sido establecida en estudios controlados con placebo más allá de 13 semanas.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada:
No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, especialmente con duloxetina 120 mg al día para trastornos depresivos mayor o trastorno de ansiedad generalizada, donde existen datos limitados

Insuficiencia hepática:
Realta no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:
No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatina de 30 a 80 mL/min) Realta no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina <30 mL/min).

Población pediátrica:
Duloxetina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor por motivos de seguridad y eficacia.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de duloxetina en niños de 7-17 años para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético. No hay datos disponibles.

Interrupción del tratamiento:
Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con Realta la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada. Si tras reducir
la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración:
Administración por vía oral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes de la composición.
- El uso de Realta en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs) está contraindicado.
- Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.
- Realta no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes del CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina <30 mL/min).
- El inicio del tratamiento con Realta esta contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes en un riesgo potencial de crisis hipertensiva.

Carcinogenesis:

Datos preclínicos sobre seguridad:
La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones pueda tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (45 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que eran, como mucho, la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio de embriotoxicidad en el conejo, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En estudios de toxicidad pre y postnatal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

Estudios en ratas jóvenes mostraron efectos transitorios en el neurocomportamiento, así como un descenso significativo de peso e ingesta de alimentos, inducción de enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular a 45 mg/kg/día. El perfil de toxicidad general de duloxetina en ratas jóvenes fue parecido al de ratas adultas. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

Reacciones Adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría tendieron a remitir con la continuación del tratamiento.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas:
La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontaneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas:
Estimación de las frecuencias: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones				
		Laringitis		
Trastornos del sistema inmunológico				
			Reacción anafiláctica; Trastorno de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				
			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación; Hiponatremia SIADH(6)	
Trastornos psiquiátricos				
	Insomnio;Agitación; Disminución de libido; Ansiedad; Orgasmos anormales; Sueños anormales	Ideación suicida (5,7); Trastornos del sueño; Bruxismo; Desorientación; Apatía	Comportamiento suicida (5,7); Manía, Alucinaciones Agresividad e ira (4)	
Trastorno del sistema nervioso				
Cefalea Somnolencia	Mareos; Letargo; Temblores; Parestesia	Mioclonía; Acatisia (7); Nerviosismo; Alteraciones de la atención; Disgeusia; Discinesia; Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad.	Síndrome serotoninérgico (6); Convulsiones (1); Inquietud psicomotora (6); Síntomas extrapiramidales (6)	
Trastornos oculares				
	Visión borrosa	Midriasis; Trastornos visuales	Glaucoma	
Trastornos del oído y del laberinto				
	Acúfenos (1)	Vértigo; Dolor de oído		
Trastornos cardíacos				
	Palpitaciones	Taquicardia; Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular		
Trastornos vasculares				
	Aumento de la tensión arterial (3); Rubor	Síncope (2); Hipertensión (3,7) Hipotensión ortostática (2); Sensación de frío periférico	Crisis hipertensiva (3,6)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Bostezos	Espasmos laríngeos; Epitaxis	Enfermedad pulmonar intersticial (10); Neumonía eoisinofilica (6)	
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas; Sequedad de boca	Estreñimiento; Diarrea; Dolor	Hemorragia gastrointestinal (7);	Estomatitis; Hematoquecia;	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
	abdominal; Vómitos; Dispepsia; Flatulencia	Gastroenteritis; Eructos; Gastritis; Disfagia	Halitosis; Colitis microscópica (9)	
Trastornos hepatobiliares				
		Hepatitis (3); Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo.	Fallo hepático (6); Ictericia (6)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Aumento de la sudoración; Erupción	Sudores nocturnos; Urticaria; Dermatitis de contacto; Sudores fríos; Reacciones de fotosensibilidad; Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson (6); Edema angioneurotico (6)	Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor musculoesquelético; Espasmo muscular	Tensión muscular; Fasciculaciones musculares	Trismo	
Trastornos renales y urinarios				
	Disuria; Polaquiuria	Retención urinaria; Dificultad para; comenzar a orinar; Nicturia; Poliuria; Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil; Trastorno de la eyaculación; Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica; Trastornos menstruales; Disfunción sexual; Dolor testicular	Síntomas menopáusicos; Galactorrea; Hiperprolactinemia Hemorragia posparto (6)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Caídas (8); Fatiga	Dolor torácico (7); Sensación anómala; Sensación de frío; Sed; Escalofríos; Malestar; Sensación de calor; Trastorno de la marcha.		
Exploraciones complementarias				
	Pérdida de peso	Aumento de peso; Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Hiperpotasemia	Aumento del colesterol plasmático	

(1) Los casos de convulsiones y casos de acúfenos se notificaron también después de la interrupción del tratamiento.
(2)Los casos de hipotensión ortostática y síncope se notificaron particularmente al comienzo del tratamiento.
(3) Ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”
(4)Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.
(5) Los casos de ideación y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo
(6) Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.
(7) Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.
(8) Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada (≥65 años).
(9) Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.
(10) Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas:
La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis.
En la fase aguda (12 semanas) de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños incrementos, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el grupo tratado con placebo.

En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetina. Se observó también un pequeño incremento de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetina mientras que estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardiaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo.

d. Población pediátrica:
Un total de 509 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor y 241 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno de ansiedad generalizada fueron tratados con duloxetina en ensayos clínicos. En general, el perfil de reacciones adversas de duloxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos.

Un total de 467 pacientes pediátricos inicialmente aleatorizados a duloxetina en ensayos clínicos experimentaron una disminución media en el peso de 0,1 kg a las 10 semanas en comparación con un aumento medio de 0,9 kg en 353 pacientes tratados con placebo. Posteriormente, durante el periodo de extensión de cuatro a seis meses, el promedio de estos pacientes presentó una tendencia a recuperar su percentil de peso basal esperado, basado en los datos de población emparejados por edad y género.

En estudios de hasta 9 meses se observó una disminución global media de 1% en el percentil de altura (disminución de 2% en niños (7-11 años) y aumento de 0,3% en adolescentes (12-17 años)) en pacientes pediátricos tratados con duloxetina.

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.

Precauciones y Advertencias:

Manía y convulsiones:
Realta debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnostico de trastorno bipolar y/o convulsiones.

Midriasis:
Se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba Realta a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca:
Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardiacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También se debe tener precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo. Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento. En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas.

Síndrome serotoninérgico:
Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con duloxetina puede producirse un síndrome serotoninérgico, situación potencialmente mortal, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o triptanos), con agentes que afectan al metabolismo de la serotonina como IMAOs, o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos.
Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. náusea, vómitos, diarrea).

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum):
Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de Realta con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Suicidio:
Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.
Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales se prescribe Realta, pueden también estar asociadas con un

riesgo incrementado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, las mismas precauciones mencionadas para los pacientes con trastorno depresivo mayor deben ser tomadas en pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas o comportamiento suicidas y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.
Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo.
Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo.
Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Dolor Neuropático Periférico Diabético: Al igual que con otros medicamentos de acción farmacológica similar (antidepresivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Consultar el texto del apartado anterior en relación con los factores de riesgo para los sucesos relacionados con el suicidio en depresión. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:
Realta no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas.
Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Hemorragia:
Se han notificado casos de anormalidades hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej: los AINE o ácido acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia:
Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con duloxetina, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/l. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia fueron notificados en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia, como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o que estén en tratamiento con diuréticos.

Interrupción del tratamiento:
Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con Duloxetina y un 23% de los pacientes del grupo de placebo. El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis.
Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque muy rara vez ha habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que

inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Pacientes de edad avanzada:
Se dispone de datos limitados del uso de Duloxetina 120 mg en pacientes de edad avanzada con episodio depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Por ello, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima.

Acatisia/inquietud psicomotora:
El uso de duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Medicamentos que contienen duloxetina:
Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada e incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas:
Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocien con daño hepático.

Disfunción sexual:
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Sacarosa:
Realta contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasaisomaltasa,
no deben tomar este medicamento

Sodio:
Realta contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Realta puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
En los estudios realizados en animales, duloxetina no tuvo efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos en hembras fueron solo evidentes en dosis que causaron toxicidad materna.

Embarazo:
Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica.

Dos extensos estudios observacionales no sugieren un aumento general del riesgo de malformaciones congénitas importantes (uno de ellos realizado en EE. UU. incluyó a 2.500 mujeres expuestas a duloxetina durante el primer trimestre y uno realizado en la UE incluyó a 1.500 expuestas a duloxetina durante el primer trimestre). El análisis realizado sobre malformaciones específicas, tales como malformaciones cardiacas, muestra resultados no concluyentes.
En el estudio europeo, la exposición materna a duloxetina durante la última etapa del embarazo (en cualquier momento desde una edad gestacional de 20 semanas hasta el parto) se asoció con un aumento del riesgo de parto prematuro (menos de 2 veces, lo que se corresponde con aproximadamente 6 partos prematuros adicionales por cada 100 mujeres tratadas con duloxetina en la última etapa del embarazo). La mayoría de los casos se produjeron entre las semanas 35 y 36 de gestación. Esta asociación no se apreció en el estudio de EE. UU.
Los datos del estudio observacional de EE. UU. proporcionan evidencia de un mayor riesgo (menos de 2 veces) de hemorragia posparto cuando la exposición a duloxetina ocurre durante el mes anterior al nacimiento.
Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, particularmente en fases tardías del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSNs, no se puede descartar este riesgo potencial al uso de duloxetina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).
Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. Entre los síntomas de retirada observados con duloxetina pueden incluirse hipotonía, temblores, nerviosismo, dificultad de alimentación, disnea y convulsiones. La mayoría de los casos han ocurrido tanto en el momento del nacimiento como durante los primeros días tras el nacimiento.
Realta se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas, o tienen intención de quedarse embarazadas, durante el tratamiento.

Lactancia:
La duloxetina se excreta muy débilmente en la leche materna humana según un estudio realizado en 6 madres en período de lactancia, que no dieron el pecho a sus hijos. La dosis diaria estimada para el lactante en mg/kg es aproximadamente de un 0,14% de la dosis consumida por la madre. Puesto que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, no se recomienda el uso de Realta durante la lactancia materna.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs), o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con Realta y el inicio del tratamiento con un IMAO.
No se recomienda el uso en combinación de Realta con IMAOs selectivos reversibles, como moclobemida. El antibiótico linezolid es un IMAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes en tratamiento con Realta.

Inhibidores del CYP1A2: Puesto que el CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes del CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP1A2, disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina alrededor del 77% y aumentó en 6 veces el AUC0-t. Por ello, no se debe administrar Realta en combinación con inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina.

Medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar duloxetina en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel del SNC, a excepción de los mencionados en esta sección. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se use Realta en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej. benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Agentes serotoninérgicos: En raras ocasiones, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento concomitante de ISRS/IRSN con agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza Realta conjuntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como

clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (Hypericum perforatum) o triptanos, tramadol, petidina y triptófano.

Efecto de la duloxetina en otros medicamentos:
Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, sustrato del CYP1A2, no se vio significativamente afectada por la administración conjunta de duloxetina (60 mg dos veces al día).

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces.
La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71% pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis.
Se recomienda precaución si se administra Realta con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos (ADTs) como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Anticonceptivos orales y otros esteroides: Los resultados de los estudios in vitro demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica del CYP3A. No se han realizado estudios específicos de interacciones in vivo.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica. Se han notificado, además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente duloxetina a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración concomitante de duloxetina con warfarina en voluntarios sanos, bajo condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no resultó en un cambio clínicamente significativo del INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la duloxetina:
Antiácidos y antagonistas H2: La administración conjunta de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tuvo efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la duloxetina tras la administración de una dosis oral de 40 mg.
Inductores del CYP1A2: Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5.400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (con duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas.

REMSIMA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral



Descripcion:

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

Composición:

Un frasco ampolla contiene 100 mg de infliximab. Después de la reconstitución cada mL contiene 10 mg de infliximab.

Presentaciones:

1 frasco ampolla de 100 mg

Indicaciones:

Artritis reumatoide:
Remsima, en combinación con metotrexato, está indicada en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:
• Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
• Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

Enfermedad de Crohn en Adultos:
• El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completa y adecuada con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a, o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.
• El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Enfermedad de Crohn en pediatría:
Remsima está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años de edad, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a, o tienen contraindicaciones para tales terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis Ulcerosa:
Remsima está indicada en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

Espondilitis Anquilosante:
Remsima está indicada en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Artritis psoriásica:
Remsima está indicada en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME ha sido inadecuada.

Remsima deberá administrarse:
• en combinación con metotrexato
• o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis:
Remsima está indicada en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o que son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA).

RINOVAL

Corticoide nasal



Descripcion:

RINOVAL contiene mometasona, un antialérgico corticoide nasal.

Composición:

Cada dosis contiene:
Mometasona Furoato (como monohidrato) 50 mcg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 120 dosis

Propiedades Farmacológicas:

RINOVAL es mometasona furoato, un eficaz corticosteroide sintético con propiedades anti-inflamatorias y una menor incidencia de efectos adversos que otros corticosteroides.

Los corticosteroides actúan sobre múltiples tipos de células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) que participan en la inflamación.

Los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria mecánica, química o inmunológica. Aunque su mecanismo de acción sobre la mucosa nasal es desconocido, los corticosteroides inhiben el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración de los leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda.

Los efectos de mometasona, en la mucosa nasal, después de 12 meses de tratamiento fueron examinados en 46 pacientes con rinitis alérgica. No había evidencia de atrofia y hubo una marcada reducción de la eosinofilia intraepitelial y la infiltración de células inflamatorias.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto de mometasona, se sabe que los corticoides tienen múltiples acciones, como son la actividad anti-inflamatoria, las propiedades inmunosupresoras, y las acciones antiproliferativas.

Los efectos antiinflamatorios de mometasona son resultado de la disminución en la sintesis, la liberación y la actividad de los mediadores de la inflamación (cininas, histamina, enzimas liposomales, prostaglandinas, leucotrienos) permitiendo la reducción de las manifestaciones iniciales del proceso inflamatorio.

Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular a la zona de la lesión, los corticosteroides también son capaces de invertir la dilatación y el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos, dando como resultado un menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación, la hinchazón y el malestar.

Las propiedades inmunosupresoras de mometasona disminuyen la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada. Tras la administración de mometasona se pueden observar disminuciones de histamina, de los niveles de proteína catiónica, de los neutrófilos, proteínas de adhesión celular epitelial y eosinófilos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Mometasona furoato administrado en forma de spray nasal es virtualmente indetectable en el plasma.

Distribución:
La unión a proteínas plasmáticas in vitro de mometasona es del 98% a 99% cuando las concentraciones se encuentran en el rango de 5 a 500 ng / mL.

Metabolismo:
Después de la administración nasal, la droga que se ingiere y se absorbe se metaboliza extensamente a varios metabolitos.

Excreción:
Luego de una administración intravenosa, el tiempo de vida media de mometasona es de 5,8 horas. Algo de la dosis absorbida es excretada como metabolitos, mayormente vía biliar, y en forma escasa por la orina.

Poblaciones especiales:
La farmacocinética de mometasona no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes que sufren daño renal, hepático, y tampoco en ancianos.

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de la rinitis estacional y perenne en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 2 años.
- Profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de 12 años de edad 2 a 4 semanas antes del comienzo de la exposición al alergeno.
- Indicado en adultos y mayores de 12 años como tratamiento adicional a los antibióticos para los episodios de sinusitis aguda.
- Tratamiento de Pólipos nasales en pacientes desde los 18 años de edad

Posología y Administración:

Uso Nasal
Dosis: Según prescripción médica
Dosis Usual:

Alergia estacional o rinitis perenne
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y niños mayores de 12 años
La dosis usual recomendada es 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal una vez al día de preferencia por la mañana (dosis total diaria de 200 mcg). Cuando los síntomas han sido controlados, la reducción de la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal, 1 vez por día, (dosis total de 100 mcg), puede ser eficaz para el mantenimiento.

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse al máximo de la dosis diaria de 4 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día (dosis total 400 mcg). Después de controlar los síntomas se recomienda reducir la dosis.

Para la profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis con Rinoval spray nasal 50 mcg se recomienda 200 mcg/día 2 a 4 semanas antes de la exposición al alérgeno.

Niños de 2 a los 11 años de edad
La dosis recomendada es de 1 pulverización en cada fosa nasal, 1 vez por día (dosis total de 100 mcg/día). La utilización de este medicamento por parte de un niño debe ser vigilada por un adulto.

Poliposis Nasal
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años de edad y mayores
La dosis usual recomendada para el tratamiento de la poliposis es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal 2 veces por día (dosis total diaria de 400 mcg). Una dosis de 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 1 vez por día (dosis diaria total de 200 mcg), es efectiva en algunos pacientes.

Tratamiento adicional en episodios agudos de sinusitis
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años de edad y mayores
La dosis usual recomedada es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total de 400 mcg).

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse a 4 pulverizaciones en cada fosa nasal 2 veces al día (dosis total 800 mcg).

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a mometasona o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 mcg / kg (aproximadamente 1 y 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada en los adultos y niños, respectivamente). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones CD-1, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 160 mcg / kg (aproximadamente 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada).

Mometasona aumento el numero de aberraciones cromosómicas en un estudio in vitro en células de ovario de hámster chino, pero no aumentó el número de aberraciones cromosómicas en el ensayo, in vitro de células de pulmón de hámster chino. Mometasona no fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de linfoma de ratón. No fue clastogénico en el ensayo in vivo de micronúcleos en ratón; en el ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en ratas y en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células germinales masculinas de ratón. Mometasona no indujo la síntesis no programada de ADN in vivo en hepatocitos de ratas.

En los estudios de reproducción, la administración de mometasona no produjo alteraciones de la fertilidad a dosis subcutáneas de hasta 15 mcg / kg (menos que la máxima dosis intranasal diaria recomendada en adultos).

Reacciones Adversas:

Sólo el 3% de los pacientes en estudio discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) son cefalea, infección viral, faringitis, epistaxis, tos, dismenorrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético y sinusitis.

Otros efectos adversos que ocurren en el 2% al 5% de los pacientes tratados con mometasona y son más frecuentes que en el grupo placebo, incluyen: artralgia, asma, bronquitis, dolor del pecho, conjuntivitis, diarrea, dispepsia, otalgia, síntomas de gripe, mialgia, náuseas, y rinitis.

Reacciones adversas que se produjeron en el 2% al 5% de los pacientes pediátricos de 3 a 11 años tratados con mometasona y con una mayor frecuencia que en el grupo placebo son: diarrea, irritación nasal, otitis media y

sibilancias.

Raros casos de úlcera nasal y candidiasis nasal y oral fueron reportados en pacientes tratados con mometasona spray nasal, principalmente en pacientes tratados por más de 4 semanas.

Experiencia Post-Comercialización
Después de su comercialización, se han reportado casos de ardor e irritación nasal, anafilaxia, angioedema, y casos raros de perforación del tabique nasal han sido reportados. Alteraciones del gusto y del olfato se han comunicado en muy raras ocasiones.

Precauciones y Advertencias:

El reemplazo de un corticoide sistémico por un corticoide tópico puede ser acompañado por signos de insuficiencia adrenal y algunos pacientes pueden experimentar síntomas de privación; como por ejemplo, dolor muscular y/o articular, cansancio, y depresión. Se recomienda tener especial atención con aquellos pacientes que han sido tratados por largos períodos con corticoides sistémicos y se les cambia de tratamiento a corticoides tópicos, en estos pacientes se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función adrenal, particularmente en pacientes que tienen asma u otras condiciones clínicas donde el rápido descenso del corticoide sistémico puede causar una exagerada exacerbación de los síntomas de dichas afecciones.

Si la dosis recomendada de corticoides intranasales es excedida o si los individuos son particularmente sensibles o predispuestos en virtud de un reciente tratamiento con esteroides sistémicos, estos pueden presentar síntomas de hiperadrenocorticismo, incluyendo casos, muy raros, de irregularidades menstruales, lesiones acneiformes y manifestaciones del Síndrome de Cushing. Si tales cambios ocurren, los corticosteroides tópicos deben ser discontinuados lentamente.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. Por ejemplo la varicela y el sarampión tienen un curso más serio o fatal en niños no inmunes o en adultos en tratamiento con corticosteroides. Se debe tener precaución en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides y que se han expuesto a estas enfermedades.

Los corticosteroides administrados intranasalmente pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. La administración de mometasona por vía intranasal, puede causar el desarrollo de infecciones localizadas en la nariz y la faringe por *Candida albicans,* estas infecciones sólo se han producido en raras ocasiones. Si se desarrolla una infección en la nariz y/o la faringe, el uso de mometasona debe ser interrumpido y se debe instaurar el tratamiento adecuado para la infección.

Los corticosteroides nasales deben ser utilizados con precaución, sobre todo, en pacientes con infección tuberculosa activa o inactiva de las vías respiratorias, en infecciones fúngicas, bacterianas y virales no tratadas, o si el paciente presenta herpes simplex ocular.

En raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ocurrir tras la administración intranasal de mometasona. Muy raros casos de sibilancias han sido reportados tras la administración de mometasona intranasal.

Casos raros de perforación del tabique nasal y aumento de la presión intraocular se han reportado tras la aplicación intranasal de corticosteroides en aerosol. Como con cualquier tratamiento tópico a largo plazo en la cavidad nasal, los pacientes que usan mometasona durante varios meses deben ser examinados periódicamente, para poder identificar posibles cambios en la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre la cicatrización de heridas, los pacientes que han experimentado recientemente úlceras del tabique nasal, cirugía nasal o trauma nasal no deben usar un corticosteroide nasal hasta su curación.

Glaucoma y la posible formación de cataratas fueron evaluadas en pacientes tratados con mometasona intranasal en comparación a placebo. Ninguno de los pacientes tratados con mometasona evidencio una elevación significativa de la presión intraocular y ninguno evidenció un aumento en la formación de cataratas. Sin embargo, los corticosteroides inhalados y administrados intranasalmente se han asociado con el desarrollo de

glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se recomiendo un monitoreo cercano en los pacientes que presenten cambios en la visión y/o tengan antecedentes de glaucoma y/o cataratas.

Información para pacientes:
Los pacientes deben utilizar mometasona a intervalos regulares, ya que su efectividad depende del uso regular.

El máximo beneficio se alcanza generalmente dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la administración. Los pacientes deben tomar este medicamento como se les indica y no debe aumentar la dosis prescrita en un intento de aumentar su eficacia. Los pacientes deben contactar con su médico si los síntomas no mejoran, o si la afección empeora. Para asegurar el uso apropiado de este medicamento, así como para alcanzar el máximo beneficio, los pacientes deben leer y seguir las instrucciones adjuntas para paciente. La administración a los niños pequeños debe ser asistida por un adulto.

Los pacientes deben ser advertidos de no usar el spray nasal en los ojos o directamente sobre el tabique nasal.

Las personas que están con dosis inmunosupresoras de corticosteroides deben ser advertidos de evitar la exposición a la varicela o al sarampión, y si llegan a estar expuestos, deben buscar consejo médico.

Embarazo y Lactancia:

No hay estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo, por lo tanto, al igual que otros corticosteroides, mometasona spray nasal debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. Hipoadrenalismo puede ocurrir en los recién nacidos de las mujeres que recibieron corticosteroides durante el embarazo. Por lo tanto, los infantes deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se conoce si mometasona es excretado por la leche humana. Como otros corticosteroides son excretados por la leche humana se debe tener precaución durante la lactancia.

Interacciones:

No se han identificado interacciones específicas producto de la administración de mometasona por vía intranasal.

Sobredosificación:

No hay datos disponibles de los efectos de una sobredosis con mometasona spray nasal. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica, y a la ausencia de manifestaciones sistémicas graves relacionados con la administración del medicamento en los ensayos clínicos, es improbable la necesidad de algún otro tratamiento aparte de la observación del paciente tras la sobredosis de mometasona.

La administración intranasal de 1600 mcg (8 veces la dosis recomendada de mometasona furoato spray nasal 50 mcg), diariamente por 29 días a voluntarios sanos, fue bien tolerado sin presentarse incremento de los efectos adversos. Una dosis única de 4000 mcg fue estudiado en voluntarios sanos y no se reportaron efectos adversos. Lo mismo sucedió con una dosis de 8.000 mcg. Sobredosis crónica de corticosteroides puede resultar en signos y síntomas de hiperadrenocorticismo (ver precauciones).

Almacenaje:

Mantener fuera del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.(a no más de 25°C)
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

RIVOXA 10 mg

Anticoagulante



Bibliografia:

1. Folleto producto RIVAROXABAN comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha febrero de 2021.

Descripcion:

Rivoxa contiene rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rivoxa contiene:
Rivaroxabán 10 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Rivoxa 10 mg: Envase con 10 comprimidos recubiertos

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.

Mecanismo de acción:
Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos:
En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.
En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los

valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.
El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa .

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción:
Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.
La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxaban (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al AUC ni a la Cmax. Los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.
Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.
La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).
La absorción de rivaroxaban depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la Cmax, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxaban en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxaban se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxaban de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxaban.

Distribución:
La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un Vss de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:
De la dosis administrada de rivaroxaban, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.
Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
Rivaroxaban en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales:
Sexo: No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es

necesario un ajuste de la dosis.

Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.
Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de rivaroxaban, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.
Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.
No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.
Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos del medicamento referente no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.
Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxaban. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxaban (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas:
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Posología y Administración:

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:
La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.
La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.
• En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
• En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.
Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxaban inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:
La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.
Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.
Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Rivaroxaban 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Rivaroxaban 10 mg una vez al día.
La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivaroxaban para garantizar una toma de 30 mg de Rivaroxaban al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.
Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivaroxaban, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxaban:
Al cambiar el tratamiento con AVK a Rivaroxaban, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Rivaroxaban. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK):
Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Rivaroxaban a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Rivaroxaban puede contribuir a un aumento del INR.
En los pacientes que cambien de Rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Rivaroxaban y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivaroxaban comprimidos recubiertos:
Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Rivaroxaban deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Rivaroxaban comprimidos recubiertos a anticoagulante parenteral:
La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxaban.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:
Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban están aumentadas significativamente. Por lo tanto, Rivaroxaban debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico
Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática:
Rivaroxaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal:
No es necesario ningún ajuste de dosis.

Sexo:
No es necesario ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en niños menores de 18 años.

Forma de administración:
Rivaroxaban se administra por vía oral.
Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivaroxaban puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.
El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hemorragia activa, clínicamente significativa.
Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.
Embarazo y lactancia.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxaban, según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias, se resumen a continuación:

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) , no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuentes: Anemia (incl. Respectivos parámetros de laboratorio), poco frecuentes: TrombocitosisA (incl. recuento de plaquetas elevado), trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico: poco frecuentes: Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico, muy raras: Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: Mareo, cefalea, poco frecuentes: Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
Trastornos oculares: frecuentes: Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival).
Trastornos cardiacos: poco frecuentes: Taquicardia.
Trastornos vasculares: frecuentes: Hipotensión, hematoma.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: Epistaxis, hemoptisis.
Trastornos gastrointestinales: frecuentes: Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimientoA, diarrea, vómitosA
Trastornos hepatobiliares: frecuentes: Transaminasas elevadas, poco frecuentes: Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentadaA, GGT elevadaA, raras: Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea, poco recuentes: Urticaria, muy raras: Síndrome de

Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: Dolor en las extremidadesA , poco frecuentes: Hematrosis, raras: Hemorragia muscular, no conocida: Síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
Trastornos renales y urinarios: frecuentes: Hemorragia del tracto urogenital (incl. Hematuria y menorragiaB), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre), raras: Pseudoaneurisma vascularC , no conocida: Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: FiebreA, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia), poco frecuentes: Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general), raras: Edema localizadoA
Exploraciones complementarias: poco frecuentes: , LDH elevadaA, Lipasa elevadaA, Amilasa elevadaA.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: frecuentes: Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la heridaA, raras: Pseudoaneurisma vascularC

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.
C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.
Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de los mecanismos disponibles.

Precauciones y Advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia:
Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxaban deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivaroxaban debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En ensayos clínicos se han observado con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.
Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben Rivaroxaban para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina.
Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.
Aunque durante el tratamiento con rivaroxaban no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, Rivaroxaban se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos:
No se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.
Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico:
Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:
• trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
• hipertensión arterial grave no controlada
• otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
• retinopatía vascular
• bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con prótesis valvulares:
Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxaban en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:
No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera:
No se ha estudiado rivaroxaban en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar
Rivaroxaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:
Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis.
Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo.
Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxaban. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.
Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas:
Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxaban 10 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.
Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.
Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Rivaroxaban después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada:
La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas:
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes:
Rivaroxaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia; frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo.
Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban.

Lactancia:
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxaban está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad:
No se han realizado estudios específicos con rivaroxaban para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:
La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.
Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal)
La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.
En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.
El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmáx media. La interacción con

fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).
Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes:
Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.
Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:
No se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.
No se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.
El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en subgrupos de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.
Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN:
Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina:
Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.
No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4:
La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes:
No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio:
Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban.

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxaban o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.
Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban.

Tratamiento de la hemorragia:
En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.
Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa especifico, que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxaban, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.
No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

RIVOXA 15 mg y 20 mg

Anticoagulante



Bibliografia:

1. Folleto producto Rivaroxabán comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha febrero de 2021.

Descripcion:

Rivoxa contiene rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rivoxa contiene:
Rivaroxabán 15 ó 20 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Presentaciones:
Rivoxa 15 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
Rivoxa 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción
Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos
En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin® para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En pacientes que recibieron rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de rivaroxabán 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de rivaroxabán 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.
En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron rivaroxabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastin®) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.
El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivoxa® en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmáx) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.
La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxabán (a la dosis de 2,5 mg y de 10 mg) no afecta al AUC ni a la Cmáx.
Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66% con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de rivaroxabán 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39% en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivoxa® 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.
Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.
La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%.
La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal.
Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la Cmáx, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán.

Distribución:
La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un Vss de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:
De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa. Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales
Sexo: No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.
Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis.
Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.
Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada.
No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.
Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.
No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
Rivoxa® debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios preclínicos del medicamento referente no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.
Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron, principalmente, a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Indicaciones:

Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y EP en adultos.

Posología y Administración:

Prevención de accidentes cerebrovasculares en FA - Posología y método de administración: La dosis recomendada es de 20 mg de Rivoxa® una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina (CrCl): <50-30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
La terapia se debe continuar mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

Los comprimidos de Rivoxa® de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Rivoxa® y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivoxa® de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Rivoxa® se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivoxa®. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivoxa® de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

Poblaciones especiales:
Disfunción renal:
No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl: ≤80-50 ml/min).
No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80-50 ml/min).
En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: <50-30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
Datos clínicos limitados de pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones de rivaroxabán en plasma están significativamente aumentadas. Por lo tanto, rivaroxabán se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min.

Disfunción hepática:
Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia de importancia clínica. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas. Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Población anciana: No se requiere ajuste de dosis.
Peso corporal: No se requiere ajuste de dosis.
Género: No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica:
La seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a 18 años de edad no ha sido establecida. Sin datos disponibles. Por lo tanto, rivaroxabán no se recomienda para usar en menores de 18 años de edad.
Tratamiento y prevención de la TVP y de la EP recurrente: La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto en comparación con el riesgo de sangrado.

	Periodo	**Programa de dosificación**	**Dosis total diaria**
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:
Dosis olvidadas: Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.
Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivoxa® para garantizar una toma de 30 mg de Rivoxa® al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.
Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivoxa® y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales: Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:
• Pacientes con insuficiencia renal.
• Pacientes con insuficiencia hepática.
Ver punto información adicional sobre poblaciones especiales anteriormente descrito.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivoxa®: En el caso de pacientes tratados para la prevención de accidentes cerebrovasculares y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea ≤ 3,0. En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR sea ≤ 2,5. Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxabán, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxabán. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Rivoxa® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxabán a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.
En los pacientes que cambien de rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio se utilizará la dosis inicial

estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivoxa® comprimidos recubiertos: Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivoxa® de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa) Rivoxa® deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Rivoxa® comprimidos recubiertos a anticoagulante parenteral: La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivoxa®.

Cardioconversión: La administración de Rivoxa® puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioconversión.
Para cardioconversión guiada por ecocardiograma transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Rivoxa® debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioconversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Forma de administración: Rivoxa® se administra por vía oral.
Los comprimidos de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivoxa® puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado de Rivoxa® 15 mg o 20 mg, se debe administrar el alimento mediante sonda gástrica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hemorragia activa, clínicamente significativa. Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán, se resumen según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

• Trastornos de la sangre y del sistema linfático - Frecuentes: anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio); Poco frecuentes: trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado), trombocitopenia.
• Trastornos del sistema inmunológico - Poco frecuentes: reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico; Muy raras: reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
• Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes: mareo, cefalea; Poco frecuentes: hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
• Trastornos oculares - Frecuentes: hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival).
• Trastornos cardíacos - Poco Frecuentes: taquicardia.
• Trastornos vasculares - Frecuentes: hipotensión, hematoma.
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos - Frecuentes: epistaxis, hemoptisis.
• Trastornos gastrointestinales - Frecuentes: sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos; Poco frecuentes: sequedad de boca.
• Trastornos hepatobiliares - Frecuentes: transaminasas elevadas; Poco frecuentes: insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, GGT elevada; Raras: ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo - Frecuentes: prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea; Poco frecuentes: urticaria; Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS.
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo - Frecuentes: dolor en las extremidades; Poco frecuentes: hematrosis; Raras: hemorragia muscular; No conocida: síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
• Trastornos renales y urinarios - Frecuentes: hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre); No conocida: insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión.
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración - Frecuentes: fiebre, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia); Poco frecuentes: sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general); Raras: edema localizado.
• Exploraciones complementarias - Poco frecuentes: LDH elevada, lipasa elevada, amilasa elevada.
• Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos - Frecuentes: hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la herida; Raras: pseudoaneurisma vascular.

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de los mecanismos disponibles.

Precauciones y Advertencias:

Durante todo el período de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.
Riesgo de hemorragia: Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivoxa® debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.
En ensayos clínicos se han observado con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (por ejemplo epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia.
En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben rivaroxabán para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse

mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.
Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

Interacción con otros medicamentos: No se recomienda el uso de Rivoxa® en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.
Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico:
Al igual que otros agentes antitrombóticos, Rivoxa® no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:
• Trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos.
• Hipertensión arterial grave no controlada.
• Otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).
• Retinopatía vascular.
• Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con prótesis valvulares: Rivoxa® no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico: No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent: Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar: Rivoxa® no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o

embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.
Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes.

Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo.

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de Rivoxa®. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de Rivoxa®. Si se produce una punción traumática, la administración de Rivoxa® se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas: Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivoxa® por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Rivoxa® después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada: La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas: Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.
Información acerca de los excipientes: Rivoxa® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Contraindicado en personas que tengan que conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Contraindicado si está pensando o en proyecto de embarazarse, embarazo y lactancia.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp: La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmáx media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivoxa® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp. Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmáx. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal). La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la Cmáx medias de rivaroxabán.

La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmáx, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmáx, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmáx media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal). Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes:
Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.
Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:
No se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno.
No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.
No se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en subgrupos de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa. Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN: Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina: Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de

protrombina/INR (Neoplastin®) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el período de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el período de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.
No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4: La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes: No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio: Los parámetros de la coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.
Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivoxa®.

Tratamiento de la hemorragia: En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con Rivoxa®, se deberá retrasar la siguiente administración de Rivoxa® o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivoxa® tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico, que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán.

No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

RULOXAN

Antihistamínico



Bibliografia:

1.Folleto producto RUPATADINA comprimidos 10 mg, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: Enero 2022

Descripcion:

Ruloxan contiene rupatadina, un antihistamínico de segunda generación, antagonista de la histamina de acción prolongada, con una actividad selectiva por el receptor H1 periférico.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Rupatadina (como fumarato) 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: otros antihistamínicos para uso sistémico, código ATC: R06AX28.

Rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, antagonista de la histamina de acción prolongada, con una actividad selectiva por el receptor H1 periférico. Algunos de los metabolitos (desloratadina y sus metabolitos hidroxilados) mantienen actividad antihistamínica, pudiendo contribuir en parte a la eficacia global del fármaco.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Rupatadina se absorbe rápidamente después de su administración oral, con un tmax de aproximadamente 0,75 horas después de la ingesta. Su Cmax media fue de 2,6 ng/ml después de una dosis oral única de 10 mg y de 4,6 ng/ml después de una dosis oral única de 20 mg. Después de 10 mg una vez al día durante 7 días, la Cmax media fue de 3,8 ng/ml.
No existen datos disponibles de la biodisponibilidad absoluta de rupatadina ya que nunca ha sido administrada por vía intravenosa a humanos.
Efecto de la ingesta de comida:
La ingesta de alimento aumentó la exposición sistémica (AUC) a rupatadina en torno a un 23%. Las exposiciones a uno de sus metabolitos activos y al metabolito inactivo principal fueron prácticamente las mismas (disminución en torno a un 5% y 3% respectivamente). El tiempo hasta la concentración plasmática máxima (tmax) de rupatadina se retrasó 1 hora. La concentración plasmática máxima (Cmax) no resultó afectada por la ingesta de

comida. Estas diferencias no fueron clínicamente relevantes.

Distribución:
La unión de rupatadina a proteínas plasmáticas es del 98,5-99%

Biotransformación:
Rupatadina se somete a un importante metabolismo presistémico, cuando se administra por vía oral. Las cantidades de principio activo inalterado encontrado en orina y heces fueron insignificantes, lo cual indica que la metabolización de rupatadina es prácticamente completa. Los metabolitos activos desloratadina y otros derivados hidroxilados representan aproximadamente el 27% y 48%, respectivamente, del total de la exposición sistémica de las sustancias activas.

Eliminación:
En un estudio de excreción en humanos (40 mg de 14C-rupatadina), el 34,6% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días.
Después de administrar rupatadina 10 mg una vez al día durante 7 días, la concentración plasmática siguió un descenso biexponencial con una semivida de eliminación de 5,9 horas.

Linealidad/No linealidad:
La farmacocinética de rupatadina fue lineal para una dosis entre 10 y 20 mg tras una dosis única y tras dosis repetidas.

Poblaciones especiales:
En un estudio en voluntarios sanos en el que se compararon los resultados en adultos jóvenes y de edad avanzada, los valores de AUC y Cmax de rupatadina fueron más elevados en adultos de edad avanzada que en adultos jóvenes. Esto se debe, probablemente, a un descenso en el metabolismo hepático de primer paso en pacientes de edad avanzada. Estas diferencias no se observaron en los metabolitos analizados. La semivida eliminación de rupatadina en los voluntarios de edad avanzada y jóvenes fue de 8,7 horas y 5,9 horas respectivamente. Como estos resultados para la rupatadina y sus metabolitos no fueron clínicamente relevantes, se concluyó que no era necesario realizar un ajuste al emplear una dosis de 10 mg en los pacientes de edad avanzada.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos preclínicos no revelan la presencia de riesgos especiales en humanos basados en los estudios convencionales de farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y la urticaria crónica idiopática en adultos mayores de 18 años.
Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y la urticaria en adultos y adolescentes (mayores de 12 años).

Posología y Administración:

Posología
Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):
La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido) una vez al día, con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada:
Rupatadina debe utilizarse con precaución en personas de edad avanzada.

Población pediátrica:
Rupatadina no está recomendado para uso en niños menores de 12 años.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
Dado que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, actualmente no se recomienda el uso de Rupatadina en estos pacientes.

Forma de administración:
Vía oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas se asignan de la siguiente manera:
• Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
• Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
• Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000)

La frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes tratados con rupatadina comprimidos 10 mg durante los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas fue la siguiente:

• Infecciones e infestaciones
- Poco frecuentes: Faringitis, Rinitis
• Trastornos del sistema inmunológico
- Raros: Reacciones de hipersensibilidad* (incluidas las reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria)
• Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Poco frecuentes: Aumento del apetito
• Trastornos del sistema nervioso:
- Frecuentes: Somnolencia, Cefalea, Mareo
- Poco frecuentes: Alteración de la atención
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Poco frecuentes: Epistaxis, Sequedad nasal, Tos, Garganta seca, Dolor orofaríngeo
• Trastornos gastrointestinales
- Frecuentes: Sequedad de boca
- Poco frecuentes: Náuseas, Dolor en la zona superior del abdomen, Diarrea, Dispepsia, Vómitos, Dolor abdominal, Estreñimiento
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Poco frecuentes: Erupción
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
- Poco frecuentes: Dolor de espalda, Artralgia, Mialgia
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
- Frecuentes: Fatiga, Astenia
- Poco frecuentes: Sed, Malestar general, Pirexia, Irritabilidad
• Exploraciones complementarias
- Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa en sangre elevada, Alanina-aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Prueba anormal de función hepática, Aumento de peso.
• Trastornos cardiacos:
- Raros: taquicardia y palpitaciones*

* Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria), taquicardia y palpitaciones durante la experiencia post-comercialización con rupatadina 10 mg comprimidos.

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.

Precauciones y Advertencias:

No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo.
Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.
Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (p. ej., simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.
Los efectos cardiacos de rupatadina se evaluaron en un estudio sobre el intervalo QT/QTc. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y, por lo tanto, no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, la rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arrítmicas en curso, tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.
Rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (más de 65 años). Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes de edad avanzada incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos.

Población pediátrica:
En cuanto a su uso en menores de 12 años y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Rupatadina contiene lactosa:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se deberá tener precaución antes de conducir o utilizar máquinas, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Se dispone de datos limitados relativos al uso de rupatadina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rupatadina durante el embarazo.

Lactancia:
Rupatadina se excreta en la leche materna animal. Se desconoce si rupatadina se excreta en la leche materna humana. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con rupatadina, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos sobre fertilidad.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre rupatadina:
La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.
La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo:
La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina.

Efectos de rupatadina sobre otros fármacos:
Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

Interacción con alcohol:
La administración concomitante de alcohol y 10 mg de rupatadina produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora, aunque no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC):
Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con depresores del Sistema Nervioso Central.

Interacción con estatinas:
Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debería utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis. En un estudio clínico de seguridad, la administración de una dosis diaria de 100 mg de rupatadina durante 6 días fue bien tolerada. La reacción adversa más frecuente fue somnolencia. Si se produce una ingestión accidental de dosis muy elevadas, debería ser tratada sintomáticamente estableciendo las medidas de soporte necesarias.

RULOXAN SOLUCIÓN ORAL

Antihistamínico



Bibliografia:

1. Folleto producto Rupatadina 1mg/mL solución oral por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: Agosto 2020.

Descripcion:

Ruloxan contiene rupatadina, un antihistamínico de segunda generación para uso sistémico

Composición:

Cada 2,5 ml de solución oral contiene:
Rupatadina (como fumarato) 2,5 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 ml de solución oral contiene:
Rupatadina (como fumarato) 5 mg
Excipientes c.s.:

Presentaciones:

Envase de 120 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: otros antihistamínicos para uso sistémico, código ATC: R06AX28.

Rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, antagonista de la histamina de acción prolongada, con una actividad selectiva por el receptor H1 periférico. Algunos de los metabolitos (desloratadina y sus metabolitos hidroxilados) mantienen actividad antihistamínica, pudiendo contribuir en parte a la eficacia global del fármaco. Estudios in vitro con rupatadina a concentración alta han mostrado la inhibición tanto de la desgranulación de mastocitos inducida por estímulos inmunológicos y no inmunológicos como de la liberación de citocinas, particularmente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) en mastocitos y monocitos humanos. La relevancia clínica de estas observaciones experimentales está todavía por confirmar.

Rupatadina solución oral administrada en niños con edades comprendidas entre 6 y 11 años tuvo un perfil farmacocinético similar al de los adultos (mayores de 12 años): se observaron efectos farmacodinámicos (eliminación de los habones cutáneos) tras 4 semanas de tratamiento. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en niños con rinitis alérgica persistente en edades comprendidas entre 6 y 11 años, rupatadina solución oral demostró ser mejor que placebo en la reducción de los síntomas nasales (rinorrea y picor nasal, bucal, faríngeo y/o de oídos) después de 4 y 6 semanas de tratamiento. También se observó una

mejoría significativa de la calidad de vida durante todo el estudio en comparación con placebo.

La urticaria crónica espontánea se estudió como modelo clínico para evaluar la eficacia de los compuestos antiH1 para todas las afecciones que cursan con urticaria, ya que la fisiopatología subyacente es similar, con independencia de su etiología y básicamente porque se puede reclutar a los pacientes crónicos con más facilidad. La urticaria es una afección donde intervienen los mastocitos, la histamina y otros mediadores (PAF y citoquinas), que son los principales mediadores del desarrollo de las lesiones de cualquier tipo de urticaria. Debido a que la rupatadina tiene la capacidad de bloquear la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios, se espera que sea un tratamiento eficaz en el alivio sintomático de cualquier tipo de urticaria, además de la urticaria crónica espontánea, tal y como se recomienda en las guías clínicas.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado frente a tratamiento activo y placebo se demostró la eficacia de la rupatadina solución oral en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en niños de 2 a 11 años. Se incluyeron un total de 206 niños. De estos, 113 tenían entre 2 y 5 años y 93 entre 6 y 11 años. Los niños fueron tratados con rupatadina (n=66), placebo (n=69) o desloratadina (n=71). La dosis de rupatadina administrada fue 2,5 mg en niños con un peso de hasta 25 kg y 5 mg en niños de más de 25 kg. La dosis de desloratadina administrada fue de 1,25 mg en niños con un peso de hasta 25 kg y 2,5 mg en niños de más de 25 kg. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en el cambio medio en la puntuación semanal de la intensidad de los síntomas de la urticaria (UAS7; incluye ronchas cutáneas y prurito), siendo la variable principal evaluada después de 6 semanas de tratamiento (rupatadina -11,77 vs placebo -5,55; p<0,001). La media del porcentaje de reducción semanal en el número de ronchas cutáneas al final del estudio en comparación con el valor basal fue de 56,7% con rupatadina, 49,4% con desloratadina y 22,7% con placebo. La media del porcentaje de reducción del prurito al final del estudio en comparación con el valor basal fue de 56,8 % con rupatadina, 46,7% con desloratadina y 33,4% con placebo. Ambos tratamientos activos (rupatadina y desloratadina) lograron mejorías estadísticamente significativas frente a placebo en la reducción de las ronchas y el prurito, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos activos. El porcentaje de pacientes respondedores con una mejoría superior al 50% en la puntuación semanal de la intensidad de los síntomas de la urticaria (escala UAS7; ronchas y prurito) fue del 61% de los niños tratados con rupatadina en comparación con el 36% de los niños tratados con placebo y el 54% de los niños tratados con desloratadina.

En ensayos clínicos en voluntarios (n=393) y en pacientes (n=2650) con rinitis alérgica y urticaria crónica idiopática, no se observaron efectos significativos en el electrocardiograma cuando se administró rupatadina comprimidos en un rango de dosis de 2 a 100 mg.

Propiedades farmacocinéticas

Población pediátrica:
En un subgrupo de niños de 2 a 5 años y de 6 a 11 años, rupatadina se absorbió rápidamente y el valor medio de concentración plasmática máxima (Cmax) fue de 1,9 y 2,5 ng/ml, respectivamente, después de dosis repetidas. En términos de exposición, el valor medio del área total bajo la curva (AUC) fue 10,4 ng.h/ml en niños de 2 a 5 años y 10,7 ng.h/ml en niños de 6 a 11 años. Todos estos valores fueron similares a los obtenidos en la población adulta y adolescente.
La semivida de eliminación media de rupatadina en niños de 2 a 5 años fue de 15,9 h y de 12,3 h en niños de 6 a 11 años, siendo más prolongadas que las descritas con los comprimidos en adultos y adolescentes.

Efecto de la ingesta de comida:
No se ha realizado un estudio de interacción con alimentos con rupatadina solución oral. La influencia de la ingesta de alimentos se realizó en adultos y adolescentes con rupatadina 10 mg comprimidos. La ingesta de alimento aumentó la exposición sistémica (AUC) a rupatadina en torno a un 23%. Las exposiciones a uno de sus metabolitos activos y al metabolito inactivo principal fueron prácticamente las mismas (disminución en torno a un 5% y 3% respectivamente). El tmax de rupatadina se retrasó 1 hora. La Cmax no resultó afectada por la ingesta de comida. Estas diferencias no fueron clínicamente relevantes.

Metabolismo y eliminación:
En un estudio de excreción en humanos, el 34,6% de la rupatadina administrada fue recuperada en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días. Rupatadina experimenta un importante metabolismo presistémico, cuando se administra por vía oral. Las cantidades de principio activo inalterado encontrado en orina y heces fueron insignificantes, lo cual indica que la metabolización de rupatadina es prácticamente completa. Aproximadamente, los metabolitos activos desloratadina y otros derivados hidroxilados respectivamente

representan el 27% y 48% del total de la exposición sistémica de las sustancias activas. Los estudios in vitro de metabolismo en microsomas hepáticos humanos indican que rupatadina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP3A4).

Según estudios in vitro el potencial inhibidor de rupatadina hacia CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 y UGT2B7 es poco probable. No se espera que la rupatadina inhiba los siguientes transportadores en la circulación sistémica OATP1B1, OATP1B3 y BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama), hepática e intestinal. Además, se detectó una inhibición leve de la P-gp intestinal (glicoproteína P).
En un estudio de CYP in vitro, se cosidera improbable el riesgo de inducción hepática de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 que pueda ocasionar la rupatadina in vivo. Según un estudio in vivo de inhibición del CYP3A4, la rupatadina actúa como un inhibidor leve.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos preclínicos no revelan la presencia de riesgos especiales en humanos basados en estudios convencionales de farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Rupatadina, a dosis más de 100 veces superiores a la dosis clínicamente recomendada (10 mg), no prolongó el intervalo QTc, ni el QRS, ni produjo arritmias en varias especies animales como ratas, cobayas y perros. Rupatadina y uno de sus principales metabolitos activos en humanos, 3-hidroxidesloratadina, no afectaron el potencial de acción cardíaco en fibras de Purkinje aisladas de perro a concentraciones al menos 2000 veces por encima de la Cmax alcanzada tras la administración de la dosis de 10 mg en humanos. En un estudio en el que se valoró el efecto sobre el canal HERG humano clonado, la rupatadina inhibió dicho canal a una concentración 1685 veces superior a la Cmax obtenida tras la administración de 10 mg de rupatadina. Los estudios de distribución tisular en ratas con rupatadina marcada radiactivamente mostraron que rupatadina no se acumula en el tejido cardíaco.

En la rata se observó una reducción significativa de la fertilidad masculina y femenina a la dosis alta de 120 mg/kg/día, la cual dio lugar a una Cmax 268 veces superior a la obtenida en humanos a dosis terapéuticas (10 mg/día). Se observó toxicidad fetal (retraso del crecimiento, osificación incompleta, hallazgos menores en el esqueleto) en ratas únicamente a dosis que mostraron toxicidad maternal (25 y 120 mg/kg/día). En conejos, no se observó evidencia de toxicidad en el desarrollo embriofetal a dosis hasta 100 mg/kg/día. La dosis sin efectos adversos en el desarrollo se estableció en 5 mg/kg/día en ratas y en 100 mg/kg/día en conejos, lo cual significa una Cmax 45 y 116 veces superior, respectivamente, que la obtenida en humanos a la dosis terapéuticas (10 mg/día).

Indicaciones:

Ruloxan solución oral 1 mg/ mL está indicado en el tratamiento sintomático de:
- Rinitis alérgica (incluyendo rinitis alérgica persistente) en niños de 2 a 11 años
- Urticaria en niños de 2 a 11 años

Posología y Administración:

Posología
• Niños de 2 a 11 años:
Dosificación en niños de peso igual o superior a 25 kg: 5 ml (5 mg de rupatadina) de solución oral una vez al día, administrado con o sin alimentos.
Dosificación en niños de peso igual o superior a 10 kg e inferior a 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg de rupatadina) de solución oral una vez al día, administrado con o sin alimentos.

• Niños menores de 2 años:
Ruloxan solución oral 1 mg/mL no está recomendada para uso en niños menores de 2 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

• Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):
En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se recomienda la administración de Ruloxan comprimidos 10

mg.

• Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
Dado que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se recomienda el uso de rupatadina en estos pacientes.

Forma de administración:
Vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Los ensayos clínicos realizados con rupatadina solución oral incluyeron 626 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años. De estos, 147 pacientes fueron tratados con dosis de 2,5 mg de rupatadina, 159 pacientes fueron tratados con dosis de 5 mg de rupatadina, 249 pacientes recibieron placebo y 71 recibieron desloratadina.
Las frecuencias de las reacciones adversas se asignan de la siguiente manera:
- Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)

La frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes tratados con rupatadina solución oral durante los ensayos clínicos fue la siguiente:

Clasificación por órganos del sistema		Rupatadina 2,5 mg	Rupatadina 5 mg	Placebo
Frecuencias	Términos preferentes	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Infecciones e infestaciones			
Poco frecuentes	Influenza	0	1 (0,63%)	0
	Nasofaringitis	1 (0,68%)	0	0
	Infección del tracto respiratorio superior	1 (0,68%)	0	0
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Poco frecuentes	Eosinofilia	0	1 (0,63%)	0
	Neutropenia	0	1 (0,63%)	0
	Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Cefalea	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Somnolencia	0	2 (1,26%)	0
Poco frecuentes	Mareo	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Trastornos gastrointestinales			
Poco frecuentes	Náuseas	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Poco frecuentes	Eczema	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Sudores nocturnos	0	1 (0,63%)	0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Poco frecuentes	Fatiga	0	1 (0,63%)	0

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.

Precauciones y Advertencias:

No se ha establecido la seguridad de rupatadina solución oral en niños menores de 2 años.
Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.
Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.
No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo.

La seguridad cardíaca de rupatadina 10 mg comprimidos se evaluó en un estudio sobre el intervalo QT/QTc en adultos. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arrítmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.
Un aumento de la creatina fosfoquinasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como alteraciones de las pruebas de función hepática son reacciones adversas poco frecuentes notificadas con rupatadina 10 mg comprimidos en adultos.

La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa como el etanol puede inducir efectos adversos en niños menores de 5 años.
Si bien no se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad reproductiva o del desarrollo en animales o humanos, puede llegar al feto y encontrarse en la leche. Como consecuencia, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia debe considerarse caso por caso.
Se requiere monitoreo médico en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a que se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, como disfunción renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda y disfunción hepática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
Una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en un ensayo clínico. No obstante, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Los datos sobre un número limitado (2) de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de rupatadina sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de datos epidemiológicos relevantes adicionales. Los estudios llevados a cabo en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rupatadina durante el embarazo.

Lactancia:
Rupatadina se excreta en la leche materna animal. Se desconoce si rupatadina se excreta en la leche materna humana. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos sobre fertilidad. Los estudios en animales han demostrado una reducción significativa de la fertilidad a niveles de exposición más altos que aquellos observados en humanos a dosis terapéuticas máximas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en niños con rupatadina solución oral.
Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.

Efectos de otros fármacos sobre rupatadina:
La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.
La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo:
La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina 10 mg comprimidos. Este efecto ocurre debido a que el zumo de pomelo tiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la rupatadina. Además, el zumo de pomelo puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupatadina.

Efectos de rupatadina sobre otros fármacos:
Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

Interacción con alcohol:
La administración concomitante de alcohol y rupatadina 10 mg comprimidos produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC):
Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Interacción con estatinas:
Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

Interacción con midazolam:
Después de la administración de 10 mg de rupatadina en combinación con 7,5 mg de midazolam, se observó un aumento de la exposición (Cmáx y AUC) de midazolam levemente superior. Por esta razón, la rupatadina actúa como un inhibidor leve del CYP3A4.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis en adultos y niños. En un estudio de seguridad clínica en adultos, la administración de una dosis diaria de 100 mg de rupatadina durante 6 días fue bien tolerada, la reacción adversa más frecuente fue somnolencia.
Si se produce una ingestión accidental de dosis muy elevadas, debe realizarse tratamiento sintomático junto con las medidas de soporte necesarias.

RUX

Hipolipemiante



Bibliografia:

1. Folleto producto ROSUVASTATINA CÁLCICA, publicado por la AEMPS con fecha Febrero de 2025. Lo pueden encontrar en el siguiente link: FT_80790.html.pdf

Descripcion:

RUX contiene rosuvastatina, un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa.

Composición:

Cada comprimido recubierto 5 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5 mg Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, colorante FD&C azul N°1, laca alumínica, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000, celulosa microcristalina PH102 c.s.

Cada comprimido recubierto 10 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10 mg Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio vegetal, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, colorante FD&C azul N° 2, laca alumínica, colorante D&C amarillo N° 10, laca alumínica, polisorbato 80, celulosa microcristalina c.s.

Cada comprimido recubierto 20 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 20 mg Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, colorante FD&C azul N° 2, laca alumínica, colorante D&C amarillo N° 10, laca alumínica, polisorbato 80, celulosa microcristalina c.s.

Presentaciones:

RUX® Comprimidos Recubiertos 5 mg
Estuche impreso que contiene blisters con 30 comprimidos recubiertos.

RUX® Comprimidos Recubiertos 10 mg
Estuche impreso que contiene blisters con 20, 30 ó 60 comprimidos.

RUX® Comprimidos Recubiertos 20 mg
Estuche impreso que contiene blisters con 20, 30 ó 60 comprimidos.

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, monofármacos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A07

Mecanismo de acción:
Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

Rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos:
Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 3). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 3. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-TOTAL	c-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Eficacia clínica y seguridad:
Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con rosuvastatina es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de C-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de rosuvastatina según un diseño de escalado de dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras el escalado de dosis hasta 40 mg al día (12 semanas de tratamiento), los niveles de C-LDL disminuyeron en un 53%. Un 33% de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (<3 mmol/l) establecidos por la guía de la EAS.

En un ensayo abierto de escalado de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes (incluyendo 8 pacientes pediátricos) con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en

el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina.

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. Rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (-0,12%/año; p no significativa) para rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año; p<0.0001) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y no representa la población diana de rosuvastatina 40 mg. La dosis de 40 mg sólo debe ser prescrita en pacientes con hipercolesterolemia grave con elevado riesgo cardiovascular.

En el estudio denominado “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin (JUPITER)” (Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Un Ensayo de Intervención para Evaluar Rosuvastatina), se evaluó el efecto de rosuvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares ateroescleróticos mayores en 17.802 hombres (≥50 años de edad) y mujeres (≥60 años de edad).

Los participantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria a placebo (n=8.901) o rosuvastatina 20 mg una vez al día (n=8.901) y se les realizó un seguimiento de duración media de 2 años.
La concentración de colesterol LDL disminuyó un 45% (p<0,001) en el grupo con rosuvastatina en comparación con el grupo placebo.

En un análisis a posteriori de un subgrupo de sujetos de alto riesgo con un riesgo inicial > 20% en la escala de Framingham (1.558 sujetos), hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio (p=0,028) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de eventos fue de 8,8 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo (p=0,193). En un análisis a posteriori del subgrupo de sujetos de alto riesgo (un total de 9.302 pacientes) con un riesgo inicial en la escala SCORE de ≥5% (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años de edad) hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio (p=0,0003) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de acontecimientos fue de 5,1 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo (p=0,076).

En el ensayo JUPITER un 6,6% de los pacientes con rosuvastatina y un 6,2% de los pacientes con placebo interrumpieron el uso del medicamento del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una interrupción del tratamiento fueron: mialgia (0,3% rosuvastatina, 0,2% placebo), dolor abdominal (0,03% rosuvastatina, 0,02% placebo) y erupción cutánea (0,02% rosuvastatina, 0,03% placebo). Las reacciones adversas más comunes con una frecuencia mayor o igual a placebo fueron infección del tracto urinario (8,7% rosuvastatina, 8,6% placebo), nasofaringitis (7,6% rosuvastatina, 7,2% placebo), dolor de espalda (7,6% rosuvastatina, 6,9% placebo) y mialgia (7,6% rosuvastatina, 6,6% placebo).

Población pediátrica:
En un estudio, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo de 12 semanas (n=176, 97 niños y 79 niñas), seguido de una fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis de rosuvastatina (n=173, 96 niños y 77 niñas), los pacientes de entre 10 a 17 años de edad (estadio de Tanner II-V y adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, recibieron 5, 10 ó 20 mg de rosuvastatina o placebo diariamente, durante 12 semanas y posteriormente, todos recibieron rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. Al inicio del estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenían entre 10 y 13 años de edad y aproximadamente el 17%, 18%, 40% y 25% estaban en los estadios de Tanner II, III, IV y V respectivamente.

El C-LDL disminuyó un 38,3%, un 44,6% y un 50,0% con rosuvastatina 5, 10, y 20 mg, respectivamente, en comparación con un 0,7% con placebo. 19 de 23

Al final de la fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis hasta un máximo de 20 mg una vez al día, 70 de

los 173 pacientes (40,5%) habían alcanzado el objetivo de C-LDL menor de 2,8 mmol/L.
Tras 52 semanas de estudio de tratamiento, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. Este ensayo (n=176) no era adecuado para realizar una comparación de acontecimientos adversos raros del medicamento.

También se estudió rosuvastatina en un ensayo abierto de 2 años de duración, con el objetivo de titular la dosis, en 198 niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 6 a 17 años de edad (88 varones y 110 mujeres, estadío Tanner <II-V). La dosis de inicio para todos los pacientes fue de 5 mg de rosuvastatina una vez al día. Los pacientes de 6 a 9 años de edad (n=64) pudieron titular hasta una dosis máxima de 10 mg una vez al día y pacientes de 10 a 17 años de edad (n=137) hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Después de 24 meses de tratamiento con rosuvastatina, la reducción porcentual media de mínimos cuadrados del valor basal en el colesterol-LDL fue de –43% (valor de basal: 236 mg/dL, Mes 24: 133 mg/dL). Para cada grupo de edad, las reducciones porcentuales de mínimos cuadrados de los valores basales en el colesterol-LDL fueron –43% (valor basal: 234 mg/dL, Mes 24: 124 mg/dL), -45% (valor basal: 234 mg/dL, Mes 24: 124 mg/dL), y -35% (valor basal: 241 mg/dL, Mes 24: 153 mg/dL) en los grupos de edad de 6 a <10, de 10 a <14, y de 14 a <18, respectivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg y 20 mg también lograron variaciones medias estadísticamente significativas del valor basal para las siguientes variables secundarias de lípidos y lipoproteínas: C-HDL, CT, C-no-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uno de estos cambios fueron en la dirección de mejora en la respuesta de los lípidos y se mantuvieron durante 2 años.
No se detectó efecto sobre el crecimiento, peso, IMC o maduración sexual después de 24 meses de tratamiento.

Se estudió rosuvastatina en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con grupos cruzados con 20 mg una vez al día frente a placebo en 14 niños y adolescentes (desde 6 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El estudio incluyó una fase activa de preinclusión de 4 semanas de dieta durante la cual los pacientes fueron tratados con 10 mg de rosuvastatina, una fase cruzada que consistió en un periodo de tratamiento de 6 semanas con 20 mg de rosuvastatina precedido o seguido de un periodo de tratamiento de 6 semanas con placebo y una fase de mantenimiento de 12 semanas durante la cual todos los pacientes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina. Los pacientes que entraron en el ensayo con ezetimiba o terapia de aféresis continuaron el tratamiento durante todo el ensayo.

Se observó una reducción estadísticamente significativa (p=0,005) en el C-LDL (22,3%, 85,4 mg/dl o 2,2 mmol/l) tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina frente a placebo. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en el C-total (20,1%, p=0,003), C-noHDL (22,9%, p=0,003) y ApoB (17,1%, p=0,024). También se observaron reducciones en TG, C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA-1 tras 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina 20 mg frente a placebo. La reducción en el C-LDL después de 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina tras 6 semanas de tratamiento con placebo, se mantuvo durante 12 semanas de tratamiento continuo.

Un paciente presentó una reducción adicional del C LDL (8,0%), C total (6,7%) y C no HDL (7,4%) después de 6 semanas de tratamiento con 40 mg después de la escalada de la dosis.

Durante una extensión del tratamiento, en abierto, en 9 de estos pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina hasta 90 semanas, la reducción del C-LDL se mantuvo en el intervalo de 12,1% a 21,3%.
En los 7 pacientes niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad) evaluables del ensayo abierto de titulación forzada con hipercolesterolemia familiar homocigótica (ver arriba), la reducción en el porcentaje de C-LDL (21,0%), C-total (19,2%) y C-no-HDL (21,0%) desde los valores iniciales tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina, fue consistente con lo observado en el ensayo en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica anteriormente mencionado.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene rosuvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, dislipidemia primaria combinada (mixta) y en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.
Distribución: rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. Rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación: rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90% de rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina.

Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:
Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o menor que en pacientes adultos con dislipidemia (ver “Población pediátrica” más adelante).

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmax. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: en un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: la disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 ó 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad para la reproducción fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Indicaciones:

Adultos:
RUX® está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes con:

• Hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta para reducir los niveles totales de colesterol, LDL-C, Apo B, Colesterol no HDL y triglicéridos y para aumentar el HDL-C.
• Hipertrigliceridemia.
• Hipercolesterolemia familiar homocigota, para reducir los niveles de LDL-C, Colesterol total y Apo B.
• Aterosclerosis, deteniendo la progresión al reducir los niveles de C total y LDL-C.
• Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).
• Enfermedad cardiovascular primaria, para reducir el riesgo de accidente cerebro vascular, reducir el riesgo de infarto al miocardio, reducir el riesgo de procedimientos de revascularización en personas sin enfermedad coronaria evidente pero con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en base a la edad (≥ 50 años de edad en hombres y ≥ 60 años de edad en las mujeres), hsPCR ≥ 2 mg / L, y la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, HDL-C bajo, fumar, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

Niños y Adolescentes:
RUX® está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con:
• Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH), para reducir el Colesterol total, LDL-C y los niveles de Apo B, si luego de un adecuado tratamiento con dieta se obtienen los siguientes hallazgos: LDL-C > 190 mg / dl o > 160 mg / dl más antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) o dos o más factores de riesgo de ECV.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente se debe someter a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol, que se debe mantener durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, en caso necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas.

RUX se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Dosis usual adultos:
- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, disminución de progresión de la ateroesclerosis: La dosis usual de inicio es 10 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota): se puede considerar una dosis inicial de 20 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia familiar homocigota: se recomienda dosis inicial de 20 mg una vez al día.
- Prevención de eventos cardiovasculares: la dosis usual es de 20 mg al día.

Dosis usual niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota: dosis habitual es de 5 a 20 mg por vía oral una vez al día. La seguridad y eficacia en dosis superiores a 20 mg no se ha estudiado en esta población. Los ajustes de dosis deben realizarse en intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes geriátricos:
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de RUX está contraindicado a cualquier dosis.

Raza:
Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. La dosis de inicio recomendada en estos pacientes es de 5 mg, y la dosis de 40 mg está contraindicada.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:
En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Contraindicaciones:

RUX está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a rosuvastatina o a cualquier componente de la fórmula
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- En pacientes con miopatía
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- Durante el embarazo, la lactancia o en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos apropiados

Dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- Pacientes de origen asiático
- Uso concomitante de fibratos

Carcinogenesis:

Datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos.

No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).
Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raros (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus1				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos			Polineuropatía, pérdida de memoria	Neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), Miastenia grave
Trastornos oculares					Miastenia ocular
					Tos, disnea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia, hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, exantema, urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis), Rabdomiólisis Síndrome tipo Lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema

[1] La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m2, triglicéridos elevados, historia de hipertensión).
Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej.: mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiolisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se debe interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:
- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales especialmente en tratamientos a largo plazo.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica:
En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina cinasa >10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

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.

Precauciones y Advertencias:

Efectos renales
Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Se debe considerar realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos
En pacientes tratados con rosuvastatina se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej.: mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante.
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa
No se deben medir los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina se debe prescribir con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiolisis, tales como:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias,
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- alcoholismo,
- edad > 70 años,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos,
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento se debe considerar en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente

elevados (>5xLSN) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento
Se debe pedir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Se deben medir los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Rosuvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

Rosuvastatina no se debe co-administrar con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera necesario, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente a un médico si experimenta síntomas de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas debe reintroducirse 7 días tras la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando es necesario ácido fusídico sistémico de manera prolongada, por ejemplo en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la co-administración de rosuvastatina y ácido fusídico solamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

No se debe emplear rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej.: sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Reacciones adversas cutáneas graves
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.
Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina, el tratamiento con rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Efectos hepáticos:
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.
Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se debe interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Raza
Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Inhibidores de la proteasa
Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con ciertos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Enfermedad pulmonar intersticial
Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus
Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población pediátrica
El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 6 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual.

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos .

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.
Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:
Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad para la reproducción. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Lactancia:
Los datos limitados de informes publicados indican que rosuvastatina está presente en la leche humana. Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. Debido al mecanismo de acción de rosuvastatina, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante. Rosuvastatina está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad:
No se conocen efectos sobre la fertilidad después del uso de rosuvastatina
Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche materna.

Interacciones:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con rosuvastatina:
Inhibidores de proteínas transportadoras: rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Tabla 1).
Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asocio con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina (ver Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con fenofibrato, sin embargo, sí puede darse una interacción farmacodinámica. Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deben iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de

aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la Cmax de rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por eritromicina.

Citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Ticagrelor: ticagrelor puede afectar a la excreción renal de rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina conduce a una disminución de la función renal, nivel incrementado de CPK y rabdomiolisis. Se recomienda el control de la funcion renal y CPK mientras se utiliza ticagrelor y rosuvastatina concomitantemente.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Incremento de 2 veces o más de 2 veces el AUC de rosuvastatina

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	7,4 veces
Ciclosporina 75 mg a 200 mg,2 veces al día, 6 meses	10 mg una vez al día, 10 días	7,1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces
Regorafenib 160 mg, una vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces
Roxadustat 200 mg cada dos días	10 mg, dosis unica	2,9 veces
Velpatasvir 100 mg una vez al día	10 mg, dosis única	2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces
Teriflunomida	No disponible	2,5 veces

Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 17 días	20 mg una vez al día, 7 días	2,1 veces
Capmatinib 400 mg dos veces al día	10 mg, dosis única	2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos por 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces
Fostamatinib 100 mg dos veces al día	20 mg, dosis única	2,0 veces
Febuxostat 120 mg una vez al día	10 mg, dosis única	1,9 veces
Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces
Tafamidis 61 mg dos veces al día en los dias 1 y 2, seguido de una vez aldía en los días 3 a 9	10 mg, dosis única	2,0 veces
Aumento del AUC de la rosuvastatina	menos de 2 veces	
Posología del medicamento con el que interacciona	Posologia de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 7 días	10 mg una vez al día, 7 días	1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dos veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces
Dronedarona 400 mg dos veces al día	No disponible	1,4 veces
Itraconazol 200 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	**1,4 veces
Ezetimiba 10 mg una vez al día, 14 días	10 mg, una vez al día, 14 días	**1,2 veces
Disminución en el AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posologia de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20%
Baicalina 50 mg tres veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como “ ”,disminución como “ ”.
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa
AUC: área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej.: warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con digoxina.

Ácido fusídico: no se han llevado a cabo estudios de interacción con rosuvastatina y acido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede verse incrementado con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto si es farmacodinámico, farmacocinético, o ambos) es todavía desconocido. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas fatalidades) en pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica:
Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Sobredosificación:

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

RUX EZ

Hipolipemiante



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto rosuvastatina/ezetimiba comprimidos recubiertos, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con fecha Mayo de 2021.

Descripcion:

RUX EZ contiene ezetimiba y rosuvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios.

Composición:

Cada comprimido recubierto de RUX EZ 10/10 contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10 mg
Ezetimiba 10 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de RUX EZ 20/10 contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 20 mg
Ezetimiba 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-coA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos, rosuvastatina y ezetimiba.
Código ATC: C10BA06

Mecanismo de acción:
El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y la síntesis endógena. RUX EZ contiene ezetimiba y rosuvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. RUX EZ reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, la apolipoproteína B (Apo B), los triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas

de no alta densidad (C-noHDL) y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la inhibición dual de la absorción y síntesis de colesterol.

Ezetimiba

Mecanismo de acción:
La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroles de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). La diana molecular de la ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.
La ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol.

Efectos farmacodinámicos:
Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de la ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [14C]-colesterol sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.
Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.

Rosuvastatina

Mecanismo de acción:
La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.
La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos:
La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 2). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 2: Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis (mg)	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-no HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Coadministración de la rosuvastatina y la ezetimiba:
En estudios epidemiológicos se ha comprobado que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varía directamente con el nivel de C»total y de C»LDL e inversamente con el de C»HDL.
La administración de combinaciones de estatina / ezetimiba reducen eficazmente el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo.

Propiedades farmacocinéticas
BIOEQUIVALENCIA: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica
No hay interacción farmacocinética sustancial entre los dos componentes de este medicamento de dosis fija. Los valores medios de AUC y Cmax para el total de ezetimiba y rosuvastatina no fueron diferentes entre los grupos de monoterapia y administración conjunta de rosuvastatina 10 mg y ezetimiba 10 mg.

Absorción:

Ezetimiba:
Después de la administración oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas (Cmax) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso del ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el caso de la ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de la ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.
La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso y sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la ezetimiba. La ezetimiba se puede administrar con o sin alimentos.

Rosuvastatina:
Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

Distribución:

Ezetimiba:
Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en un 99.7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Rosuvastatina:
La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación:

Ezetimiba:
Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). La ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la ezetimiba como el ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de un importante reciclado enterohepático. La semivida de la ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Rosuvastatina:
La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3ª4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación:

Ezetimiba:
Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C14 (20 mg) a humanos, la ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Rosuvastatina:
Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina.
Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad: La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:
Ezetimiba:
Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a la ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child Pugh >9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes.

Rosuvastatina:
En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi 2 veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Insuficiencia renal:
Ezetimiba:
No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Rosuvastatina:
En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas 3 veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado 9 veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Edad y sexo:
Ezetimiba:
Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces más altas en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.
Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente 20%) en mujeres que en varones. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Rosuvastatina:
La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos.

Población pediátrica:
Ezetimiba:
La farmacocinética de ezetimiba es similar en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

Rosuvastatina:
En dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolestrolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) se demostró que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior a la de pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y el tiempo en un período de 2 años.

Raza:
Rosuvastatina:
Estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmax.
Un análisis farmacocinético de la población no mostró ningunas diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

Polimorfismos genéticos:
Rosuvastatina:
La disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, involucra a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios de coadministración de ezetimiba y estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto es atribuido a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la terapia de administración conjunta. En los estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel del AUC para los metabolitos activos).
La coadministración de ezetimiba y estatinas no fue teratógena en ratas. En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales y torácicas fusionadas, número reducido de vértebras caudales).
En una serie de valoraciones in vivo e in vitro, la ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con estatinas, no mostró potencial genotóxico.

Ezetimiba:
Los estudios animales sobre la toxicidad crónica de la ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba (≥ 0,03 mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.
Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo en ezetimiba fueron negativas.
Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

Rosuvastatina:
Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos

específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas
Hipercolesterolemia primaria:.
RUX EZ está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los productos individuales, dados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados.

Prevención de eventos cardiovasculares:
RUX EZ está indicada para reducir los riesgos de eventos cardiovasculares como terapia de sustitución en pacientes con enfermedad coronaria e historial de síndrome coronario agudo, que se hayan mantenido bajo control adecuadamente utilizando los mismos principios activos y dosis, pero de forma separada que los incluidos en la mezcla a dosis fija, pero en medicamentos separados.

Posología y Administración:

Posología
RUX EZ está indicado en pacientes adultos cuyo hipercolesterolemia esté adecuadamente controlada mediante medicamentos monocomponentes administrados por separado a las mismas dosis que la combinación recomendada.
El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con este medicamento.
La dosis diaria recomendada es de un comprimido de la concentración dada, con o sin comida.

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

RUX EZ 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg comprimidos no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran una dosis de 40 mg de rosuvastatina.
La administración de este medicamento debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RUX EZ en niños menores de 18 años. no se puede hacer una recomendación posológica.

Uso en ancianos:
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina.

La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.
En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6).
El tratamiento con RUX EZ no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh >9). Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza:
Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Polimorfismos genéticos:
Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de RUX EZ.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:
En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg- La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Tratamiento concomitante:
La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando el medicamento se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con RUX EZ. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con RUX EZ, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de RUX EZ.

Forma de administración
Vía Oral.
Este medicamento debe tomarse una vez al día a la misma hora del día con o sin alimentos. Trague cada comprimido entero con agua.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado:
• En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes
• En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
• Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados
• En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
• En pacientes con miopatía
• En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas observadas previamente con cada uno de los componentes individuales (ezetimiba o rosuvastatina) pueden ser reacciones adversas potenciales con RUX EZ.

Tabla de reacciones adversas:
Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia[2]
	No conocida	Trombocitopenia[5]
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema[2]
	No conocida	Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema)[5]
Trastornos endocrinos	Frecuente	Diabetes mellitus[1,2]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Disminución del apetito[3]
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Depresión[2,5]
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea[2,4], mareos[2]
	Poco frecuente	Parestesia[4]
	Muy rara	Polineuropatía[2], perdida de memoria[2]
	No conocida	Neuropatía periférica[2], alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)[2], mareos[5], parestesia[5]
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofocos[3], hipertensión[3]
Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos	Poco frecuente	Tos[3]
	No conocida	Tos[2], disnea[2,5]
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento[2], nauseas[2], dolor abdominal[2,3], diarrea[3], flatulencia[3]
	Poco frecuente	Dispepsia[3], reflujo gastroesofágico[3], náuseas[3], sequedad de boca[4], gastritis[4]
	Rara	Pancreatitis[2]
	No conocida	Diarrea[2], pancreatitis[5], estreñimiento[5]
Trastornos hepatobiliares	Rara	Aumento de las transaminasas hepaticas[2]
	Muy rara	Ictericia[2], hepatitis[2]
	No conocida	Hepatitis[5], colelitiasis[5], colecistitis[5]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito[2,4], exantema[2,4], urticaria[2,4]
	No conocida	Síndrome de Stevens Johnson[2], eritema multiforme[5]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia[2,4]
	Poco frecuente	

		Artralgia[3], espasmos musculares[3], dolor en el cuello[3], dolor de espalda[4], debilidad muscular[4], dolor en las extremidades[4]
	Rara	Miopatia (incluida miositis)[2], rabdomiolisis[2], síndrome similar al lupus, rotura muscular
	Muy rara	Artralgia[2]
	No conocida	Miopatía necrotizante inmunomediada[2], alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura[2], mialgia[5], miopatía/rabdomiolosis[5]
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Hematuria[2]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy rara	Ginecomastia[2]
Exploraciones complementarias	Frecuente	Niveles aumentados de ALT y/o AST[4]
	Poco frecuente	Niveles aumentados de ALT y/o AST[3], aumento de la CPK en sangre[3], aumento de la gamma-glutamiltransferasa[3], pruebas de función hepática anormales[3]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia[2], fatiga[3]
	Poco frecuente	Dolor en el pecho[3], dolor[3], astenia[4], edema periferico[4]
	No conocida	Adema[2], astenia[5]

[1]La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m2, triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para la rosuvastatina.
[2]Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en datos de estudios clínicos y una amplia experiencia
[3]La ezetimiba en monoterapia.Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo
[4]La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia
[5]Reacciones adversas adicionales de ezetimiba (con o sin estatinas).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

Efectos renales: Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio (desde nada o trazas a +). En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. No se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina, la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.
Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5x LSN),

se deberá interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dependiente de la dosis de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:
- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RUX EZ en niños de menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

Efectos musculoesqueléticos:
En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis en la experiencia post»comercialización con ezetimiba.

No obstante, la rabdomiólisis se ha comunicado en muy raras ocasiones con ezetimiba en monoterapia y también en muy raras ocasiones con la adición de ezetimiba a otros fármacos con una conocida asociación con el aumento del riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha la miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina cinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y con cualquier medicamento con asociación conocida con el aumento del riesgo de rabdomiólisis. Deben darse instrucciones a todos los pacientes que inicien el tratamiento para que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular injustificada.

Medida de la creatina cinasa:
No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.
Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5x LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5»7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK > 5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento:
Al igual que otros inhibidores de la HMG»CoA reductasa, este medicamento debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

• insuficiencia renal
• hipotiroidismo
• historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
• historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG»CoA reductasa o fibrato
• abuso de alcohol
• edad > 70 años
• situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
• uso concomitante de fibratos

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5x LSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:
Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos realizados en el medicamento referente no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG» CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG»CoA reductasa.

Por lo tanto, no se recomienda la combinación de RUX-EZ y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de RUX EZ con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

No debe emplearse RUX EZ en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos:
En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y una estatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3X LSN).

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.
En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración del medicamento en estos pacientes.

Efectos renales:
Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de Enfermedad renal aguda o progresiva.

Ácido fusídico:
No debe coadministrarse RUX EZ con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas de forma combinada. Debe recomendarse al paciente que pida inmediatamente consejo médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.

El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última dosis de ácido fusídico.
En circunstancias excepcionales en las que el tratamiento con ácido fusídico sistémico deba prolongarse, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración concomitante de RUX EZ con ácido fusídico debe

considerarse únicamente caso por caso, y bajo estrecha supervisión médica.

Raza:
Los estudios farmacocinéticos realizados en el medicamento referente muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Inhibidores de la proteasa:
Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de RUX EZ en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de RUX EZ en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de RUX EZ.

Enfermedad pulmonar intersticial:
Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus:
Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglicemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

Fibratos:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con RUX EZ y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento.

Anticoagulantes:
Si RUX EZ se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (CIN) debe ser vigilado adecuadamente.

Ciclosporina:
Ver sección “Interacción con otros medicamentos y formas de interacción”.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños de menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Enfermedad hepática y alcohol:
Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Lactosa:
RUX EZ comprimidos recubiertos contienen lactosa. El medicamento no debe usarse en pacientes con enfermedades raras que cursen con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa (tipo Lapp) o malabsorción de glucosa»galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han llevado a cabo estudios para determinar los efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.
Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

RUX EZ está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.
Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:
No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal.
Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con RUX EZ, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Lactancia:
Los estudios en ratas han demostrado que la ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si la ezetimiba se excreta en la leche materna humana.
La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

Fertilidad:
No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de la ezetimiba sobre la fertilidad humana. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra, la rosuvastatina en dosis más altas mostró toxicidad testicular en monos y perros.

Interacciones:

Contraindicaciones
- Ciclosporina: En un estudio realizado durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.
RUX EZ está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.
En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17).
En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba.
En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en la AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas:
- Inhibidores de proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. La combinación no es adecuada para el tratamiento en inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración

adecuada.

- Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de RUX EZ con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

- Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.
El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG»CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.
En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción en la bilis y dar lugar a colelitiasis. En estudios en animales, la ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies.
No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos.

- Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la Cmax de rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

- Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

- Ácido fusídico: El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiolisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.
Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico.

Otras interacciones:
- Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En estudios preclínicos, se ha comprobado que la ezetimiba no es inductor de enzimas del citocromo P450 metabolizantes medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

- Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.
La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

- Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

- Anticoagulantes, Antagonistas de la vitamina K: En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes de aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si RUX EZ se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Cociente Internacional Normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

- Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC0-t y una disminución del 30% de la Cmax de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

- Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.
En estudios clínicos de interacción, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

- Otros medicamentos: Basados en datos de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre la rosuvastatina y la digoxina. En estudios de interacción clínica, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. La cimetidina, coadministrada con ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba.

Ezetimiba/rosuvastatina: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos. No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver tabla a continuación): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1 Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en ensayos clínicos publicados.

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 días	7,1 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces
Regorafenib 160 mg, OD, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2,1 veces
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 días.	5 mg, dosis única	2,6 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 días.	10 mg, dosis única	2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD 7 días	5 mg OD, 7 días	2,2 veces
Clopidogrel dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis	1,4 veces
Dronedarona 400 mg BID	No disponible	1,4 veces
Itraconazole 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	** 1,4 veces
Ezetimiba 10 mg OD, 14 días	10 mg, OD, 14 días	** 1,2 veces
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID	10 mg, dosis única	
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	
Silimarina 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	
Rifampicina 450 mg OD, 7 días	20 mg, dosis única	
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	
Fluconazol 200 mg OD, 11 días	80 mg, dosis única	
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20%
Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como “ ”, sin cambios como “ ”, disminución como “ ”
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.
OD = 1 vez al día; BID = 2 veces al día; TID = 3 veces al día; QID = 4 veces al día

Sobredosificación:

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte.

Ezetimiba:
Se han comunicado algunos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas notificadas no han sido graves.

Rosuvastatina:
Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
RUX EZ 10/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (F-27143): A no más de 25°C
RUX EZ 10/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (F-27144): A no más de 30°C
RUX EZ 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (F-27145): A no más de 25°C
RUX EZ 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (F-27146): A no más de 30°C
RUX EZ 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (F-27129): A no más de 25°C
RUX EZ 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (F-27142): A no más de 30°C
Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

RUX F

Hipolipemiante



Bibliografia:

1.Folleto producto Rosuvastatina + Fenofibrato comprimidos revestidos por película, publicado por INFARMED. Revisión: Abril 2023

Descripcion:

Rux F contiene rosuvastatina y fenofibrato. Terapia de sustitución como tratamiento coadyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular y dislipidemia mixta que estén adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato, tomados como una combinación libre de dos monocomponentes en dosis terapéuticas equivalentes.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rux F 160/5 contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5,0 mg
Fenofibrato 160,0 mg
Excipientes: De acuerdo a lo solicitado en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de Rux 160/10 contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10,0 mg
Fenofibrato 160,0 mg
Excipientes: De acuerdo a lo solicitado en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de Rux 160/20 contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 20,0 mg
Fenofibrato 160,0 mg
Excipientes: De acuerdo a lo solicitado en el registro sanitario.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Combinación de agentes modificadores de lípidos, código ATC: C10BA09.

Mecanismo de acción

Rosuvastatina:
La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima factor limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal sitio de

acción de la rosuvastatina es el hígado, el objetivo en la reducción del colesterol.
La rosuvastatina aumenta el número de receptores de LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Fenofibrato:
El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyo efecto sobre los lípidos en humanos es ejecutado a través de la activación del receptor para la actividad proliferativa de los peroxisomas “Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas (PPAR)”.

Efectos farmacodinámicos
Rosuvastatina:
La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el nivel de colesterol HDL. También reduce ApoB, colesterol no-HDL, C-VLDL y TG-VLDL y aumenta los valores de ApoA-I (ver Tabla 3). Rosuvastatina también reduce las razones de C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL y colesterol no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

Tabla 3: Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipos IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado desde el inicio)

Dosis	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C no-HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene una semana después del inicio del tratamiento, alcanzando el 90% respuesta máxima en 2 semanas. Generalmente se logra la máxima respuesta después de 4 semanas, manteniéndose posteriormente.

Fenofibrato:
Mediante la activación de PPAR , el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas aterogénicas ricas en triglicéridos plasmáticos, activando la producción de lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de apoproteína CIII. La activación de PPAR también favorece un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII.
Ambos efectos del fenofibrato sobre las lipoproteínas conducen a una reducción de las fracciones de baja y muy baja densidad (VLDL y LDL) que contienen lipoproteína B y a un aumento de la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que contiene apoproteínas AI y AII.

Además, al modular la síntesis y el catabolismo de VLDL, el fenofibrato aumenta la eliminación de LDL, lo que reduce los niveles de partículas pequeñas y densas de LDL, que son generalmente elevadas en fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, un trastorno frecuente en pacientes con riesgo cardiovascular.

Eficacia clínica y seguridad:
Administración concomitante de rosuvastatina y fenofibrato:
Un estudio aleatorizado y abierto evaluó dosis altas diarias de rosuvastatina (40 mg) con dosis bajas de rosuvastatina y fenofibrato (10 mg + 200 mg) o rosuvastatina + ácidos grasos n-3 (10 mg + 2 g) en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta. Después de 3 meses de tratamiento, la asociación de rosuvastatina y fenofibrato tuvo un efecto más potente sobre la reducción de los niveles de TG y un aumento de los valores de C-HLD, en comparación con otros dos grupos de tratamiento. Sobre la base del estudio anterior, se realizó un subestudio en pacientes con síndrome metabólico, el cual mostró que el cambio en el volumen medio de LDL fue más prominente con la asociación rosuvastatina + fenofibrato que con otros tratamientos. Además, esta asociación mostró la mayor capacidad hipotrigliceridemia ($p < 0,05$) en comparación con dosis altas de rosuvastatina en monoterapia y rosuvastatina + ácidos grasos n-3, y sólo la asociación rosuvastatina + fenofibrato aumentó significativamente los niveles de C-HDL (en un 7,7%, $p <0,05$) a través del aumento del colesterol procedente de pequeñas partículas HDL.

En un estudio abierto que comparó los efectos no lipídicos de la asociación rosuvastatina + fenofibrato (10 mg + 160 mg) versus rosuvastatina (10 mg) en monoterapia en pacientes de alto riesgo con hiperlipidemia mixta, un tratamiento de 24 semanas con la combinación rosuvastatina + fenofibrato resultó en una reducción significativamente mayor de TG y mayores elevaciones en el C-HDL en comparación con el grupo de rosuvastatina en monoterapia. Ambos regímenes fueron similares en cuanto a cambios porcentuales en colesterol total, C-LDL y C-no-HDL.

En un estudio abierto y multicéntrico realizado en Europa, la rosuvastatina y el fenofibrato se evaluó en monoterapia y en combinación en DMT2 asociado a hiperlipidemia. A las 24 semanas, la reducción de TG en el grupo de rosuvastatina 10 mg/fenofibrato 67 mg q.d./b.i.d./t.i.d. (47,1%) fue significativamente mayor que en el grupo placebo/rosuvastatina (P = 0,001), sin diferencias significativas en otras medidas de lípidos entre estos dos grupos. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en C-HDL, el mayor porcentaje de aumento ocurrió en los grupos de combinación de rosuvastatina + fenofibrato (10,8 y 11,7% para rosuvastatina 5 mg/fenofibrato y rosuvastatina 10 mg/fenofibrato, respectivamente).

Dos estudios aleatorizados y abiertos compararon rosuvastatina + fenofibrato versus atorvastatina + fenofibrato. En un estudio, rosuvastatina (10 mg) y atorvastatina (10 mg) se compararon en pacientes con DM2 después de 4 semanas de tratamiento y posteriormente para optimizar la mejor combinación farmacológica de estatinas junto con fenofibrato (67 mg) durante 4 semanas más. La adición de fenofibrato a esta dosis baja (67 mg) fue beneficiosa en situaciones donde el control de la hipertrigliceridemia no se logró con las estatinas solas. En el segundo estudio, los pacientes con dislipidemia mixta recibieron directamente una combinación de dosis fija rosuvastatina + fenofibrato 10/160 mg o atorvastatina (10 mg) + fenofibrato 160 mg durante 12 semanas. Ambas combinaciones redujeron significativamente el colesterol. total, TG, C-LDL y C-VLDL, pero la reducción fue mayor y estadísticamente significativa en grupo de asociación rosuvastatina + fenofibrato comparado con el grupo atorvastatina + fenofibrato al final de las 12 semanas. Al mismo tiempo, el grupo de rosuvastatina + fenofibrato mostró un aumento estadísticamente significativo en los niveles de C-HDL.

Propiedades farmacocinéticas

Asociación de rosuvastatina y fenofibrato:
Los estudios de interacción farmacocinética no mostraron ninguna interacción significativa entre rosuvastatina y fenofibrato o ácido fenofíbrico, la fracción activa del fenofibrato, en sujetos sanos después de la administración de múltiples dosis. Han sido observados ligeros aumentos en el AUC0-24 (7%) y la Cmax (21%) de rosuvastatina cuando se administra concomitantemente con fenofibrato, pero los intervalos de confianza del 90% fueron dentro de los límites preespecificados de 0,67 y 1,50.

Rosuvastatina:
Absorción:
Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 20%.

Distribución:
La rosuvastatina se absorbe ampliamente en el hígado, el principal sitio de síntesis de aclaramiento de colesterol y C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es aproximadamente 134 L. La rosuvastatina tiene una unión de aproximadamente 90% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

Biotransformación:
La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente el 10%). Estudios del metabolismo in vitro realizado en hepatocitos humanos indica que la rosuvastatina no es un buen sustrato para el metabolismo mediado por el citocromo P450. CYP2C9 es la principal isoenzima involucrada, con 2C19, 3A4 y 2D6 involucradas en menor medida. Los principales metabolitos identificados son N-desmetilo y lactona. El metabolito N-desmetilo es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que la lactona se considera clínicamente inactiva. La rosuvastatina es la responsable en más del 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa circulante.

Eliminación:
Aproximadamente el 90% de la rosuvastatina se excreta sin cambios en las heces (incluido el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en la orina. Aproximadamente el 5% se excreta sin cambios en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta con dosis más altas. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50

litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con los demás inhibidores de la HMG-CoA reductasa, participa el transportador de membrana OATP-C en la absorción hepática de rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad/no linealidad:
La exposición sistémica de rosuvastatina aumenta en proporción a la dosis. No existen cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Fenofibrato
Absorción:
Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de fenofibrato se producen entre 4 y 5 horas después de la administración oral. Para el mismo individuo, las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos. La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución:
El ácido fenofíbrico está fuertemente asociado con la albúmina plasmática (más del 99%).

Biotransformación:
Después de la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por esterasas en su metabolito activo, ácido fenofíbrico. El fenofibrato se puede detectar en plasma bajo la forma sin cambios. El fenofibrato no es un sustrato de CYP3A4. El fenofibrato no se metaboliza al nivel de microsomas hepáticos.

Eliminación:
La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria. Casi todo el producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado de glucurónido. En pacientes de edad avanzada, aclaramiento total aparente de ácido fenofíbrico no cambió.
Los estudios farmacocinéticos realizados tras la administración de una dosis única y tratamiento continuo indican falta de acumulación. Se elimina el ácido fólico mediante hemodiálisis. La vida media de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

Poblaciones especiales
Edad y sexo:
La edad y el sexo no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de rosuvastatina en adultos.

Raza:
Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC y Cmax promedio en pacientes asiáticos (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los pacientes caucásicos. Los pacientes indoasiáticos tuvieron un aumento de 1,3 veces en promedio AUC y Cmax. Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre blancos y negros.

Insuficiencia renal:
En un estudio realizado en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, se encontró que la enfermedad renal leve a moderada no afectó las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina o su metabolito N-desmetilo. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) mostró un aumento en la concentración de niveles plasmáticos de rosuvastatina 3 veces más altos y 9 veces más altos que el metabolito N-desmetilo, en comparación con la de voluntarios sanos. En personas sometidas a hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en estado estacionario fueron aproximadamente un 50% más alto en comparación con los voluntarios sanos.

Deterioro hepático
En un estudio realizado en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, no se encontró una mayor exposición a rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la clasificación de Child-Pugh. Sin embargo, en dos pacientes que tenían puntuaciones 8 y 9 en la clasificación de Child-Pugh, un aumento en la exposición sistémica de al menos dos veces en comparación con los pacientes con puntuaciones más bajas en la Clasificación de Child-Pugh. No hay experiencia en pacientes con puntuaciones en el Puntuación de Child-Pugh superior a 9.

Polimorfismos genéticos
La disponibilidad de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas de transporte OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos SLCO1B1 genético (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de mayor exposición a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina, en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. El genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero sí se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina en pacientes que tienen estos tipos de polimorfismos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Asociación de rosuvastatina y fenofibrato:
No se realizaron estudios preclínicos de seguridad con la combinación rosuvastatina + fenofibrato.

Rosuvastatina:
Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos, según los estudios farmacologicos convencional de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se evaluaron ensayos específicos sobre los efectos en los canales hERG. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica, fueron los siguientes: en estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observaron hallazgos histopatológicos hepáticos en ratas y ratones, probablemente debido a la acción del efecto farmacológico de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar de los perros, pero no en monos. Además, se ha observado toxicidad testicular en monos y perros en dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, con reducción del tamaño de la camada, peso y supervivencia de la descendencia observados con dosis maternas tóxicas, en el que las exposiciones sistémicas fueron varias veces superiores al nivel de exposición terapéutica.

Fenofibrato:
En un estudio no clínico en ratas, la administración oral de ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, durante tres meses produjo toxicidad en los músculos esqueléticos (especialmente músculos ricos en miofibrillas oxidativas tipo I), degeneración cardíaca, anemia y disminución del peso corporal. La toxicidad esquelética no se observó en dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 17 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD). No hay signos de cardiomiotoxicidad con una exposición de aproximadamente 3 veces la exposición en MRHD. Hubo erosiones y úlceras reversibles en el tracto digestivo de los perros tratados por 3 meses; En este estudio, no se observaron lesiones gastrointestinales con una exposición de aproximadamente 5 veces la exposición MRHD. Los estudios que evaluaron la mutagenicidad del fenofibrato fueron negativos. Tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas con dosis altas en ratas y ratones. Estos cambios son específicos de pequeños roedores y no se han observado en otras especies animales. No tienen relevancia para el uso terapéutico en humanos. Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos en dosis asociadas con toxicidad materna. Con dosis altas se observó un aumento en el período de gestación, así como dificultades durante el parto.
En un estudio de toxicidad de dosis repetidas con ácido fenofíbrico en perros jóvenes, se observó hipospermia reversible y vacuolización testicular, así como inmadurez de ovarios. Sin embargo, no se detectaron efectos sobre la fertilidad en estudios no clínicos de toxicidad reproductiva realizado con fenofibrato.

Indicaciones:

Terapia de sustitución como tratamiento coadyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular y dislipidemia mixta que estén adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato, tomados como una combinación libre de dos monocomponentes en dosis terapéuticas equivalentes.

Posología y Administración:

Antes de iniciar el tratamiento, se debe someter al paciente a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuarán durante el tratamiento. La respuesta a la terapia se controlará determinando los valores de lípidos séricos. Si no se logra una respuesta adecuada después de varios meses de tratamiento, deben ser planeadas medidas terapéuticas complementarias o diferentes.

Posología
Adultos
La dosis debe individualizarse según el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente, utilizando las directrices de consenso actuales.
Rux F no es adecuado para la terapia inicial. Se debe iniciar el tratamiento sólo con los monocomponentes y tras definir las dosis adecuadas, es posible una transición a una combinación de dosis fija con la dosis adecuada.

Rux F se puede administrar dentro del rango de dosificación de 160/5 mg a 160/20 mg.
La dosis recomendada es un comprimido recubierto de cierta concentración por día, durante una comida.
Pacientes que actualmente toman fenofibrato 200 mg cápsulas o fenofibrato 145 mg (en combinación con rosuvastatina tomada como combinación libre) pueden cambiar a Rux F sin necesidad de ajustar la dosis.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia del fenofibrato en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 160/5 mg. No es necesario ningún ajuste adicional de dosis en relación con la edad, a menos que el paciente tenga la función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular <60 ml/min por 1,73 m2 (ver Pacientes con insuficiencia renal).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.
Este medicamento no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada, definido como TFGe <60 ml/min por 1,73 m2 (tasa de filtración glomerular estimada).
En pacientes con insuficiencia renal grave, definida como TFGe < 30 ml/min por 1,73 m2, el uso de Rux F está contraindicado en cualquier dosis. Si, durante el seguimiento, la TFGe disminuye persistentemente a < 30 ml/min por 1,73 m2, se debe suspender el tratamiento con Rux F.

Deterioro hepático
Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de Rux F en pacientes con deterioro hepático.

Se ha observado una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes con ascendencia asiática. En pacientes de origen asiático, la dosis inicial recomendada es 160/5 mg.

Polimorfismos genéticos
Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden causar exposición aumentada a rosuvastatina. En pacientes con este tipo de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de Rux F.

Uso en pacientes con factores predisponentes a la miopatía.
En pacientes con factores predisponentes a la miopatía, la dosis inicial recomendada es 160/5 mg.

Modo de administración
Oral
Trague un comprimido entero durante una comida.

Contraindicaciones:

Rux F está contraindicado:
• En pacientes con hipersensibilidad a principios activos (rosuvastatina, fenofibrato) o cualquiera de los excipientes mencionados previamente.
• En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m2).
• En pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aumentos persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que exceda tres veces el límite superior normal (LSN), y con insuficiencia de la Función hepática (incluyendo cirrosis biliar y anomalías inexplicables de la función hepática y persistente).
• En pacientes con pancreatitis aguda o crónica, a excepción de la pancreatitis aguda debido a hipertrigliceridemia grave.

• En pacientes con miopatía.
• En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir.
• En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina.
• Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
• En pacientes con colecistopatía conocida.
• En pacientes con reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
• En pacientes con alergias al maní, al aceite de maní, a la lecitina de soja o productos relacionados debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de naturaleza leve y transitorio. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonó los estudios debido a reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Reacciones adversas notificadas en los RCM de formulaciones orales individuales de rosuvastatina y fenofibrato se enumeran a continuación, clasificados según su frecuencia y por clasificación de órganos y sistemas (SOC).
La frecuencia de posibles reacciones adversas se clasificó de acuerdo con la siguiente convención:
Frecuentes (≥1/100, <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); Raros (≥1/10.000, <1/1.000); Muy raro (<1/10.000); Desconocido (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Mayores antecedentes sobre Reacciones Adversas basadas en información obtenida de estudios clínicos y experiencia post-comercialización, **ver documento PDF adjunto**.

Rosuvastatina:
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos tienden a depender de la dosis.

Efectos renales:
Se observó proteinuria, detectada mediante pruebas con tiras reactivas y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Fueron cambios observados en la proteinuria desde ningún rastro hasta un resultado de ++ o más en <1% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg y en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con una dosis de 20 mg hubo un pequeño aumento en el cambio de ninguno o rastros a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuo y no demostró ser indicativo de enfermedad renal aguda o progresiva.
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y datos clínicos muestran que la frecuencia de ocurrencia es baja.

Efectos musculoesqueléticos:
Efectos musculoesqueléticos, por ejemplo mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y, especialmente, con dosis superiores a 20 mg.
Se observó un aumento dosis dependiente en los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK están elevados (>5xLSN), se debe suspender el tratamiento.

Efectos hepáticos:
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se observó un aumento dependiente de la dosis de las transaminasas de una pequeña cantidad de rosuvastatina; la mayoría de los casos fue leve, asintomática y transitoria.
Se han informado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:
• Disfunción sexual
• Casos raros de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos a largo plazo.

Población pediátrica:
En un ensayo clínico con una duración de tratamiento de 52 semanas, realizado en niños y adolescentes, se observó un aumento en los niveles de creatina quinasa >10xLSN y un aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos con adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad del Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Fenofibrato:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con fenofibrato son trastornos digestivos, gástricos e intestinales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se pide a los profesionales sanitarios que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

• Rux F debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderado (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
• La seguridad y eficacia de rosuvastatina y fenofibrato en niños y adolescentes no han sido establecidos. Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Respecto a la rosuvastatina:
Efectos renales:
Se observó proteinuria, detectada mediante pruebas con tiras reactivas y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con altas dosis de rosuvastatina, en la que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. La proteinuria no demostró ser indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Efectos musculoesqueléticos:
Se han informado efectos sobre el músculo esquelético en pacientes tratados con rosuvastatina, por ejemplo, mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis en todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. La asociación de rosuvastatina derivados del ácido fíbrico pueden aumentar el riesgo de miopatía. Casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede producir una interacción farmacodinámica y se requiere precaución cuando se utiliza de forma concomitante.

La rosuvastatina es un sustrato para varias proteínas de transporte (p. ej. OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rux F se administra concomitantemente con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina, debido a interacciones con estas proteínas de transporte (p. ej., ciclosporina y ciertos inhibidores de proteasa, como sociaciones: ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir). Siempre que sea posible, se debe considerar un tratamiento alternativo y si es necesario, considere suspender temporalmente el tratamiento con Rux F. En situaciones donde la administración concomitante de estos medicamentos con Rux F es inevitable, el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, los ajustes de dosis de Rux F deben ser cuidadosamente considerados.

Medición de creatina quinasa:
Los niveles de creatina quinasa (CK) no deben medirse después del ejercicio intenso ni en presencia de una posible causa alternativa del aumento de creatina quinasa que puede influir en la interpretación de los resultados. Si los valores de CK iniciales son significativamente altos (> 5xLSN), la prueba debe realizarse nuevamente 5-7 días después para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores de CK en el valor inicial > 5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento:
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a rabdomiólisis, como:
• Insuficiencia renal
• Hipotiroidismo

• Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
• Historial de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
• Alcoholismo
• Edad > 70 años
• Situaciones en las que puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos
El riesgo del tratamiento debe sopesarse frente al posible beneficio y se recomienda seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente altos (>5xLSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento
Se debe informar a los pacientes que deben notificar inmediatamente cualquier dolor, debilidad muscular, calambres inexplicables, especialmente cuando se asocian con malestar general o fiebre. En estos pacientes se deben medir los niveles de CK. Si los niveles de CK están marcadamente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y causan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), se debe suspender el tratamiento. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK vuelven a la normalidad, el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de HMG-CoA reductasa alternativa en la dosis más baja y bajo estrecha vigilancia puede ser considerado. Monitoreo regular de los niveles de CK en pacientes asintomáticos.
Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluyendo rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad de los músculos proximales y elevación de los niveles séricos de creatina quinasa, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos, no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico, incluidos gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra concomitantemente con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por tanto, la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo no es recomendada. El beneficio de cambios adicionales en los niveles de lípidos de uso concomitante de rosuvastatina con otros fibratos o niacina debe ser cuidadosamente evaluado frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

Rosuvastatina no se puede administrar concomitantemente con formulaciones de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción de la terapia con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere el uso de ácido fusídico sistémico esencial, el tratamiento con estatinas debe suspenderse durante el período de tratamiento con ácido fusídico. Casos de rabdomiólisis (incluidos algunas muertes) en pacientes que reciben ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen ayuda médica inmediatamente si sienten cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. La terapia con estatinas se puede reintroducir siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales en las que es necesario el uso de ácido fusídico sistémico como por ejemplo, en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso y bajo estricta supervisión médica.

Rosuvastatina no debe utilizarse en pacientes con afecciones agudas graves que sugieran miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas, endocrinas y electrolíticas graves o convulsiones no controladas).

Miastenia:
En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen o empeoran la miastenia gravis o miastenia ocular preexistente. Rux F debe ser suspendida si los síntomas empeoran. Se han reportado recurrencias cuando se (re)administraba la misma estatina o una estatina diferente.

Efectos sobre el hígado:
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que beben cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.
Se recomiendan pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y a los 3 meses después de iniciar el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas excede el límite superior normal en 3 veces, el tratamiento con rosuvastatina debe ser suspendido o reducir la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe tratarse antes de comenzar el tratamiento con rosuvastatina.

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, se observó aumento en transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, estos aumentos fueron transitorios, leves y asintomáticos. Sin embargo, se recomienda monitorear análisis sistemático de transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento y posteriormente periódicamente. Se debe prestar especial atención a los pacientes cuyos niveles de transaminasas aumentan, y se suspenderá el tratamiento si los niveles de transaminasas AST (SGOT) y ALT (SGPT) superan el valor límite superior del normal. Si aparecen síntomas que indiquen hepatitis (por ejemplo, ictericia, picazón), y el diagnóstico es confirmado mediante análisis de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con fenofibrato.

Los estudios farmacocinéticos muestran una mayor exposición a la rosuvastatina en los pacientes asiáticos en comparación con pacientes caucásicos.

Inhibidores de la proteasa:
Se observó una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Tanto el beneficio de la reducción de lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como el posible aumento de concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar su dosis en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, debe ser considerado. La utilización concomitante con algunos inhibidores de la proteasa no se recomienda, a menos que la dosis de rosuvastatina sea ajustada.

Enfermedad pulmonar intersticial:
Se han notificado casos raros de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos de larga duración. Los principales signos puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, se debe suspender el tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus:
Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase farmacológica pueden aumentar glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, puede inducir un nivel de hiperglucemia en el que el tratamiento convencional para la diabetes es adecuado. Sin embargo, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular de estatinas y por lo tanto no debe ser una condición para suspender el tratamiento con estatinas. Pacientes de riesgo (glucemia en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/ m2, triglicéridos altos, hipertensión) deben ser monitoreados clínicamente y bioquímicamente, de acuerdo con las directrices nacionales.
En el estudio JUPITER, la frecuencia general reportada de diabetes mellitus fue del 2,8% para rosuvastatina y 2,3% para placebo, especialmente en pacientes con un nivel de glucosa en sangre en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l.

Respecto al fenofibrato:
Efectos renales:
Se han informado aumentos reversibles en la creatinina sérica en pacientes sometidos a monoterapia con fenofibrato o con la administración concomitante de estatinas. En general, los aumentos de la creatinina sérica se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, sin ningún signo de continuidad en terapias a largo plazo y con tendencia para volver a los valores iniciales después de suspender el tratamiento. Durante los ensayos médicos, el 10% de los pacientes tuvieron un aumento en la creatinina desde el inicio superior a 30 µmol/l con administración concomitante de fenofibrato y simvastatina versus 4,4% con monoterapia con estatinas. 0,3% de los pacientes administrados tuvo concomitantemente aumentos clínicamente relevantes de la creatinina a valores > 200 µmol/l.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina sea un 50% superior al límite superior normal. Se recomienda medir la creatinina durante los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Causas secundarias de hiperlipidemia:
Antes de considerar el tratamiento con fenofibrato, el paciente debe recibir el tratamiento adecuado de hipercolesterolemia secundaria causada por diabetes mellitus tipo II no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva o alcoholismo. Puede observarse hipercolesterolemia secundaria relacionada con tratamientos farmacológicos con diuréticos, betabloqueantes, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En estos casos, es necesario determinar si la hiperlipidemia es primaria o secundaria (posibles niveles altos de lípidos

pueden ser causados por estos medicamentos).

Pancreatitis:
Se han observado casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato. Este hecho puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco o un fenómeno secundario que implica la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Músculo:
Se han notificado casos de toxicidad muscular, incluidos casos raros de rabdomiolisis, en pacientes que reciben fibratos y otros fármacos hipolipemiantes, con o sin compromiso renal. La incidencia de estas afecciones aumenta con la hipoalbuminemia y la insuficiencia renal previa.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis puede aumentar en pacientes con predisposición a miopatía y/o rabdomiólisis, incluidos aquellos mayores de 70 años, antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y aquellos que beben grandes cantidades de alcohol. Se debe tener especial cuidado con estos pacientes y los posibles beneficios versus riesgos de la terapia con fenofibrato deben ser considerados cuidadosamente.

Se presumirá toxicidad muscular en pacientes con mialgia difusa, miositis, calambres. debilidad muscular, flaqueza muscular y/o elevaciones marcadas en CPK (más de 5 veces del valor normal). En estos casos, se suspenderá el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar cuando el medicamento se administra en combinación con otros fibratos o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, especialmente en el caso de anomalías musculares previas. En consecuencia, la prescripción concomitante de fenofibrato con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos deben reservarse para pacientes con dislipidemia asociada con riesgo cardiovascular alto, pero sin antecedentes de anomalías musculares y con control riguroso de la potencial toxicidad muscular de la presión arterial.

Excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios graves de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Para Rux F se aplican los efectos conocidos de los componentes individuales.

Rosuvastatina:
No se han realizado estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en base a sus propiedades desde el punto de vista farmacodinámico, no es probable que la rosuvastatina afecte esta capacidad. Se debe considerar la posibilidad de mareos al conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento.

Fenofibrato:
Los efectos de fenofibrato sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas son nulos o despreciables.
Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sientes mareos durante el tratamiento con este medicamento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina:
Rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa supera los beneficios de tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales han proporcionado evidencia limitada sobre toxicidad para la reproducción. En caso de embarazo durante el tratamiento con este medicamento, se

debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Fenofibrato:
No existen datos sobre el uso de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no revelaron efectos teratogénicos. Los efectos embriotóxicos aparecen en dosis de toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.
Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que puedan quedar embarazadas. En caso de embarazo, el medicamento debe ser interrumpido.

Amamantamiento:
Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina:
Rosuvastatina está contraindicada durante la lactancia. En el ratón, Rosuvastatina se excreta en la leche. No hay datos sobre la excreción en la leche humana.

Fenofibrato:
El fenofibrato se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si el fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir la existencia de riesgo para el bebe.
Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad:
Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina:
En estudios con animales, se observó toxicidad testicular en perros y monos. No hay efectos sobre la fertilidad en ratas.

Fenofibrato:
Se observaron efectos reversibles sobre la fertilidad animal. No existen datos clínicos sobre la fertilidad debido al uso de fenofibrato. Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones fármaco-fármaco en el perfil de seguridad de este medicamento. Sin embargo, las interacciones para rosuvastatina y fenofibrato se deben tener en cuenta.

Posibles interacciones relacionadas con la rosuvastatina:
Efectos de los medicamentos administrados concomitantemente sobre rosuvastatina

Inhibidores de proteínas de transporte:
La rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas de transporte, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de salida BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y riesgo de miopatía, por ejemplo, ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa como combinaciones: ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir.

Ciclosporina:
Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores de AUC de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores en comparación con los observados en voluntarios sanos (ver Tabla 1).
Rosuvastatina está contraindicada en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa:
Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar significativamente la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio

farmacocinético, la administración concomitante de rosuvastatina 10 mg y un fármaco compuesto por una combinación de dos proteasa (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) en sujetos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces en el AUC y la Cmax, respectivamente. El uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa puede considerarse después de un análisis cuidadoso de los ajustes de dosis de rosuvastatina según el aumento esperado en la exposición a rosuvastatina (ver Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros fármacos hipolipemiantes:
La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de rosuvastatina. Derivados del ácido fíbrico, como gemfibrozilo y niacina (ácido nicotínico) en dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) aumentan el riesgo de miopatía cuando es administrado concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente porque pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Ezetimiba:
El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos con hipercolesterolemia (Ver Tabla 1). Sin embargo, no se puede excluir una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos:
La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contiene hidróxido de aluminio y magnesio produjo una disminución en aproximadamente el 50% de la concentración plasmática de rosuvastatina. Este efecto fue atenuada cuando el antiácido se administró 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina:
El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina resultó en una disminución de 20% en el AUC y una disminución del 30% en la Cmax de rosuvastatina. Esta interacción puede ser provocado por el aumento de la motilidad intestinal causada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450:
Los resultados de estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato de baja afinidad de estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones con fármacos cuyo metabolismo está mediado por el citocromo P450. No sé encontraron interacciones clínicamente importantes entre rosuvastatina y fluconazol (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que requieren ajustes de dosis de rosuvastatina (ver Tabla 1)
Cuando la administración concomitante de rosuvastatina con otros medicamentos conocidos por aumentar su exposición es necesaria, la dosis de rosuvastatina debe ser ajustado. Comience con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado en la exposición (AUC) es aproximadamente el doble o más. La dosis diaria máxima de rosuvastatina se ajustará de modo que la exposición prevista a rosuvastatina no sea mayor que una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interactúen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en asociación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1. Efectos de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud descendente) de ensayos clínicos publicados.

Eltrombopag 75 mg OD, 5 dias	10 mg, dosis única	1,6 veces
AUC de rosuvastatina aumentó 2 veces o más		
Régimen de dosificación del fármaco con interacción	**Régimen posológico de rosuvastatina**	**Alteración en AUC de rosuvastatina***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg- 100 mg- 100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD, 15 días	100 mg, dosis única	7,4 veces
Ciclosporina, 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg una vez por día, 10 días	7,1 veces

Darolutamida 600 mg BID, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces
Regorafenib 160 mg OD, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7 veces
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50mg OD, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	5 mg OD, 7 días	2,2 veces
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces

AUC de rosuvastatina aumentó menos de 2 veces

Régimen de dosificación del fármaco con interacción.	**Régimen posológico de rosuvastatina**	**Alteración en AUC de rosuvastatina***
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5 veces
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces
Dronedarona 400 mg BID	No Disponible	1,4 veces
Itraconazol 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces **
Ezetimiba 10 mg OD, 14 días	10 mg OD, 14 días	1,2 veces **

Reducción del AUC de rosuvastatina

Régimen de dosificación del fármaco con interacción	**Régimen posológico de rosuvastatina**	**Alteración en AUC de rosuvastatina***
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20%
Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47%

* Los datos proporcionados como un cambio x representan una proporción simple entre la administración concomitante y la monoterapia con rosuvastatina. Datos disponibles como cambio porcentual (%) representan la diferencia en porcentaje relativo a la monoterapia con rosuvastatina.
Los aumentos se indican como " ", las disminuciones como " ".
** Se llevaron a cabo varios estudios de interacción con diferentes dosis de rosuvastatina,
La tabla muestra la proporción más significativa.
AUC = área bajo la curva; OD = una vez al día; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

La administración concomitante de los siguientes medicamentos/combinaciones no tiene efecto clínicamente significativo sobre el AUC de rosuvastatina:
Aleglitazar 0,3 mg durante 7 dias; Fenofibrato 67 mg, 7 dias TID; Fluconazol 200 mg, 11 dias OD; Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, 8 dias BID; Cetoconazol 200 mg, 7 dias BID; Rifampicina 450 mg, 7 dias OD; Silimarina 140 mg, 5 dias TID.

Efectos de la rosuvastatina sobre medicamentos administrados concomitantemente:

Antagonistas de la vitamina K:
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) pueden conducir a un aumento de la Razón Internacional Normalizada (INR). La interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de rosuvastatina pueden provocar una disminución del INR. En estos casos, se recomienda una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal (TSH):
La administración concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral aumentó el AUC de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y 34%, respectivamente. Debe tener en cuenta este aumento de los niveles plasmáticos a la hora de elegir la dosis de anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes que toman simultáneamente rosuvastatina y TSH, pero no se puede excluir un efecto similar.
Sin embargo, en estudios clínicos, esta asociación se ha utilizado ampliamente en mujeres y fue bien tolerado.

Otros medicamentos
Digoxina:
Según los resultados de estudios de interacción específicos, no hay interacciones importantes con digoxina.

Ácido fusídico:
No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (independientemente de que aún no se conoce si es farmacodinámica o farmacocinética, o ambas) no es conocido. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación.
Si es necesario el tratamiento sistémico con ácido fusídico, el tratamiento con rosuvastatina se debe suspender mientras dure el tratamiento.

Posibles interacciones relacionadas con el fenofibrato:

Anticoagulantes orales:
El fenofibrato evidencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda reducir la dosis de estos anticoagulantes orales aproximadamente a un tercio al inicio del tratamiento con fenofibrato y luego se ajusta gradualmente, si es necesario, de acuerdo con monitorización del INR.

Ciclosporina:
Se han observado algunos casos graves de insuficiencia renal, aunque reversible, durante el tratamiento concomitante con fenofibrato y ciclosporina. Por lo tanto, la función renal de estos pacientes debe ser monitorizada con especial atención y el tratamiento con fenofibrato se deberá suspender en caso de cambio grave en los parámetros biológicos.

Glitazonas:
Casos de reducción paradójica reversible del colesterol HDL durante administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorización del colesterol HDL si uno de estos tratamientos se suma al otro y suspender si el colesterol HDL es demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450:
Los estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que el fenofibrato y el ácido fenofíbrico no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o Citocromo CYP1A2 (CYP) P450. Son inhibidores de baja intensidad de CYP2C19 y CYP2A6 e inhibidores de CYP2C9 de baja a moderada en concentraciones terapéuticas.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes a quienes se les administra fenofibrato y medicamentos metabolizados por CYP2C19, CYP2A6 y sobre todo CYP2C9 con un índice terapéutico estrecho y, si es necesario, se recomienda un ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Población pediátrica:
La seguridad y eficacia de Rux F en niños y adolescentes aún no se han establecido, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Sobredosificación:

Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina:
No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de rosuvastatina. Si se produce una sobredosis, el

paciente debe someterse a un tratamiento sintomático y medidas de apoyo instituidas según sea necesario. La función hepática y niveles de CK deben ser monitoreados. No es probable que la hemodiálisis proporcione ningún beneficio.

Fenofibrato:
Sólo se han notificado casos de sobredosis mínima con fenofibrato. En la mayoría de los casos no se han notificado síntomas de sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, recurrir a tratamiento sintomático y establecer las medidas de soporte necesarias. El fenofibrato no se puede eliminar mediante hemodiálisis.

Almacenaje:

Condiciones de almacenamiento: 24 meses, almacenado a no más de 30°C.

RYALTRIS

Antialérgico-Corticoide / Nasal



Bibliografia:

Ficha técnica del producto RYALTRIS® publicado por la agencia regulatoria de Australia (TGA).

Descripcion:

RYALTRIS® contiene olopatadina y mometasona furoato, por lo tanto, los mecanismos de acción descriptos a continuación para los componentes individuales aplicarían a RYALTRIS®. Estos fármacos representan 2 clases diferentes de medicamentos (antagonista de los receptores H1 de la histamina y corticoide sintético).

Composición:

Cada dosis contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 600 mcg
Mometasona furoato (como monohidrato) 25 mcg
Excipientes c.s.

Cada 100 g de suspensión nasal para nebulización contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 0,600 g
Mometasona furoato (como monohidrato) 0,025 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 240 pulverizaciones medidas

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Descongestivos y otros preparados nasales para uso tópico. Mometasona, combinaciones.
Código ATC: R01AD59

Mecanismo de acción

RYALTRIS® contiene olopatadina y mometasona furoato, por lo tanto, los mecanismos de acción descriptos a continuación para los componentes individuales aplicarían a RYALTRIS®. Estos fármacos representan 2 clases diferentes de medicamentos (antagonista de los receptores H1 de la histamina y corticoide sintético).

Olopatadina
La olopatadina es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. La actividad antihistamínica de la olopatadina se documentó en tejidos aislados, modelos animales, y humanos.

Mometasona furoato
Mometasona furoato es un glucocorticoide con propiedades antiinflamatorias locales en dosis apenas sistémicamente activas.

Farmacodinamia

Olopatadina
Efectos cardíacos: En un estudio de seguridad cardiovascular controlado con placebo, 32 voluntarios sanos recibieron 20 mg de olopatadina solución oral dos veces al día durante 14 días (8 veces la dosis diaria nasal recomendada). El cambio medio en el QTcF (QT corregido según el método de corrección de Fridericia por la frecuencia cardíaca) con respecto al valor inicial fue de -2,7 ms y -3,8 ms para olopatadina y placebo, respectivamente. En este estudio, 8 sujetos tratados con olopatadina tuvieron un cambio en el QTcF desde el inicio de 30 a 60 ms, 1 sujeto tuvo un cambio en el QTcF desde el inicio superior a 60 ms, y ningún sujeto tuvo valores de QTcF superiores a 500 ms. Ocho sujetos tratados con placebo tuvieron un cambio en el QTcF desde el inicio de 30 – 60 ms, ningún sujeto tuvo un cambio en el QTcF desde el inicio superior a 60 ms, y ningún sujeto tuvo valores de QTcF superiores a 500 ms. En un estudio de 12 meses en 429 pacientes con rinitis alérgica perenne tratados con olopatadina aerosol nasal, 665 mcg por pulverización, 2 pulverizaciones por fosa nasal dos veces al día, no se observó ningún efecto de olopatadina sobre la prolongación del QT.

Mometasona furoato
En dos estudios clínicos que utilizaron la prueba de antígeno nasal, el aerosol nasal acuoso de mometasona furoato demostró actividad antiinflamatoria en las respuestas alérgicas tanto de fase temprana como de fase tardía. Esto fue demostrado por reducciones (vs. placebo) en la actividad de la histamina y los eosinófilos y reducciones (vs. valor inicial) en eosinófilos, neutrófilos, y proteínas de adhesión a células epiteliales. No se conoce la significación clínica de estos hallazgos.

Farmacocinética

Absorción:
Después de la administración intranasal repetida de 2 pulverizaciones por fosa nasal de RYALTRIS® (2660 mcg de clorhidrato de olopatadina y 100 mcg de mometasona furoato) dos veces al día en pacientes con rinitis alérgica estacional, la media (± desviación estándar) de exposición plasmática máxima (Cmáx) fue de 19,80 ± 7,01 ng/mL para la olopatadina y de 9,92 ± 3,74 pg/mL para el mometasona furoato, y la media de exposición durante el régimen de dosis (AUCtau) fue de 88,77 ± 23,87 ng/mL*h para la olopatadina y de 58,40 ± 27,00 pg/mL*h para mometasona furoato. La mediana del tiempo hasta la exposición máxima de 1 sola dosis fue de 1 horas tanto para la olopatadina como para mometasona furoato.
Se estimó que la biodisponibilidad sistémica de la olopatadina y del mometasona furoato de RYALTRIS® después de la administración intranasal era comparable al de los aerosoles nasales de olopatadina y de mometasona furoato administrados como monoterapias.

Metabolismo:
La olopatadina no se metaboliza extensamente. Sobre la base de los perfiles de los metabolitos en plasma después de la administración oral de olopatadina [14C], al menos 6 metabolitos menores circulan en el plasma humano. La olopatadina representa el 77% de la radiactividad total plasmática máxima y todos los metabolitos ascendieron a <6% combinados. Dos de estos se identificaron como N-óxido de olopatadina y N-desmetil olopatadina. En los estudios in vitro con isoenzimas CYP humanas expresadas en ADNc y monooxigenasas que contienen flavina (FMO, por sus siglas en inglés), la formación de N-desmetil olopatadina (M1) fue catalizada principalmente por CYP3A4, mientras que el N-óxido de olopatadina (M3) fue catalizado principalmente por FMO1 y FMO3. La olopatadina en concentraciones de hasta 33900 ng/mL no inhibió el metabolismo in vitro de sustratos específicos para CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4. No se ha evaluado el potencial de la olopatadina y sus metabolitos para actuar como inductores de las enzimas CYP.

Los estudios demostraron que cualquier porción de una dosis de furoato de que se ingiera y absorba se metaboliza extensamente en múltiples metabolitos. No hay metabolitos principales detectables en plasma. En la incubación in vitro, uno de los metabolitos menores formados es el 6ß-hidroxi-furoato de mometasona. En los microsomas hepáticos humanos, la formación del metabolito está mediada por CYP3A4.

Eliminación:
Después de la administración de una sola dosis intranasal de una combinación de olopatadina y mometasona furoato (2660 µg de olopatadina y 200 µg de mometasona furoato), las vidas medias de eliminación promedio de la olopatadina y de mometasona furoato fueron de 8,63 y 18,11 horas, respectivamente.

La olopatadina se elimina principalmente por excreción urinaria. Aproximadamente el 70% de una dosis oral de olopatadina [14C] se recuperó en la orina con un 17% en las heces. Del material del fármaco recuperado en la orina dentro de las primeras 24 horas, el 86% era olopatadina inalterada, y el resto estaba compuesto por N-óxido de olopatadina y N-desmetil olopatadina.

Ensayos clínicos

Adultos y adolescentes (de 12 años en adelante)
La eficacia y seguridad de RYALTRIS® en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con rinitis alérgica se evaluó en 4 estudios (GSP 301-201, GSP 301-301, GSP 301-303 y GSP 301-304).

Estudios de 2 semanas
Tres estudios (GSP301-201, GSP301-301 y GSP301-304) tuvieron un diseño similar: aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y con tratamiento activo, con una duración de 2 semanas en 2971 sujetos con rinitis alérgica estacional. La población de los estudios tuvo entre 12 y 87 años de edad (64,3% mujeres, 35,7% hombres).
Los pacientes fueron asignados al azar a 1 de 4 grupos de tratamiento: 2 pulverizaciones por fosa nasal dos veces al día de RYALTRIS, aerosol nasal de olopatadina, aerosol nasal mometasona furoato y vehículo / placebo (pH 3,7). Los comparadores de olopatadina y mometasona furoato utilizaron el mismo dispositivo y vehículo que RYALTRIS®, pero no se comercializan. La evaluación de la eficacia se basó en lo informado por el paciente según la escala rTNSS (reflective total nasal symptom score), iTNSS (instantaneous total nasal symptom score) y rTOSS / iTOSS (reflective and instantaneous total ocular symptom score). El rTNSS y el iTNSS se calcularon como la suma de las puntuaciones reportadas por los pacientes de los síntomas de 4 síntomas nasales individuales (rinorrea, congestión nasal, estornudos y picazón nasal) en una escala de gravedad categórica de 0 a 3 (0 = ausente, 1 = leve, 2=moderado y 3=severo). De manera similar, rTOSS e iTOSS se calcularon utilizando los 3 síntomas no nasales relacionados con los ojos: picazón/ardor en los ojos, lagrimeo/secreción ocular y enrojecimiento de los ojos usando la misma escala de gravedad. Se pidió a los pacientes que registraran la gravedad de los síntomas diariamente (mañana (AM) y tarde [PMD, reflejando las 12 horas anteriores ("r") o en el momento del registro ("i").
El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio promedio desde el inicio en rTNSS de 12 horas informado por el paciente por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 2 semanas. El promedio de rTNSS AM y PM (puntuación máxima de 12) se evaluó como el cambio desde el inicio para cada día y luego se promedió durante un período de tratamiento de 2 semanas.
En todos los estudios, el tratamiento con RYALTRIS® resultó en una mejora estadísticamente significativa en rTNSS en comparación con el placebo ($p<0,0001$ en GSP 301-201; $p<0,0001$ en GSP 301-301 y $p<0,001$ en GSP 301-304).
En estos estudios, RYALTRIS® también demostró una mejora estadísticamente significativa en iTNSS en comparación con placebo y demostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con placebo para cada uno de los 4 síntomas nasales individuales evaluados como rTNSS ($p<0,05$) y iTNSS ($p<0,05$).
RYALTRIS® demostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo en el cambio desde el inicio en el promedio de rTOSS e iTOSS de 12 horas informado por el paciente por la mañana y por la tarde durante un período de tratamiento de 2 semanas.
Después de la dosis inicial, se observó una marcada mejora en iTNSS durante la primera semana y se mantuvo durante dos semanas de tratamiento.

Estudio de 52 semanas
En el cuarto estudio de RYALTRIS® (GSP 301-303) se evaluó seguridad y eficacia. con un diseño doble ciego. aleatorizado y controlado con placebo a 52 semanas de duración en sujetos con rinitis alérgica perenne. Se evaluó rTNSS e iTNSS de 24 horas (AM) como criterios de valoración secundarios.
En comparación con el aerosol nasal de placebo pH 3,7, el tratamiento con RYALTRIS® (n=391) mostró una mejoría estadísticamente significativa en rTNSS e iTNSS promedio informados por el paciente durante las primeras 6, 30 y 52 semanas en comparación con el valor inicial.

Niños (6 a 11 años de edad)
En un ensayo clínico (GSP301-305) se evaluó la seguridad v eficacia de RYALTRIS® en el tratamiento de

pacientes pediátricos con rinitis alérgica estacional. El diseño del estudio fue doble ciego, controlado con placebo, con una duración de 2 semanas en 446 pacientes pediátricos con edades entre 6 y 11 años.
La evaluación de eficacia fue similar a los estudios de 2 semanas en adultos y adolescentes. El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en rTNSS de 12 horas AM / PM durante el período de tratamiento de 14 días. Los criterios de valoración secundarios fueron iTNSS de 12 horas, rTOSS de 12 horas promedio AM / PM y PROLQ (Paediatric Rhinoconj unctivitis Ouality of Life Ouestionnaire score).
El tratamiento con RYALTRIS mostró una mejoría estadísticamente significativa en rTNSS en comparación con el placebo (p<0.001).
RYALTRIS® también demostró una mejoría estadísticamente significativa en iTNSS en comparación con placebo.
La calidad de vida fue evaluada con PROLQ, con 23 preguntas en 5 dominios (síntomas nasales, síntomas oculares. problemas prácticos, limitación de actividad y otros síntomas). El tratamiento con RYALTRIS® redujo significativamente PROLQ general desde el inicio en comparación con el placebo (diferencia de medias LS: -0.3 [IC del 95%: -0,5, -0,11, p<0,001).

Poblaciones y condiciones especiales
Niños: No se ha investigado la farmacocinética de RYALTRIS® en pacientes menores de 12 años (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).

Ancianos: Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional en pacientes de 12 años y mayores, la edad no influyó en la farmacocinética de la olopatadina y de mometasona furoato con RYALTRIS®

Sexo: Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, el sexo no influyó en la farmacocinética de la olopatadina y de mometasona furoato con RYALTRIS®

Origen étnico: Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, la raza no influyó en la farmacocinética de la olopatadina y de mometasona furoato con RYALTRIS®

Insuficiencia hepática:
No se realizó ningún estudio farmacocinético específico sobre el efecto de la insuficiencia hepática con RYALTRIS®. El metabolismo de la olopatadina es una vía de eliminación menor.
La administración de una sola dosis inhalada de 400 mcg de de mometasona furoato en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=4), moderada (n=4), y grave (n=4) dio como resultado sólo 1 ó 2 pacientes de cada grupo con concentraciones plasmáticas máximas detectables de mometasona furoato (con un rango de 50 a 105 pcg/mL). Las concentraciones plasmáticas máximas observadas parecían aumentar con la gravedad de la insuficiencia hepática; sin embargo, el número con niveles detectables fue bajo.
Sobre la base de los datos de los componentes individuales, no se justifica un ajuste del régimen de dosis de RYALTRIS® en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:
Los valores medios de la Cmáx para la olopatadina después de dosis intranasales únicas no difirieron marcadamente entre los sujetos sanos (18,1 ng/mL) y los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (con un rango de 15,5 a 21,6 ng/mL). La media del AUC0-12 plasmático fue el doble en pacientes con insuficiencia grave (depuración de creatinina <30 mL/min/1,73 m2). En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario de la olopatadina fueron aproximadamente 10 veces menores que las observadas después de dosis orales más altas, de 20 mg, dos veces al día, que fueron bien toleradas.
No han investigado adecuadamente los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de mometasona furoato.
Sobre la base de los datos de los componentes individuales, no se justifica un ajuste del régimen de dosis de RYALTRIS® en pacientes con insuficiencia renal.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Toxicidad aguda
Olopatadina
Se investigó la toxicidad aguda de olopatadina en ratones, ratas y perros. En ratones y ratas se demostró que no había peligro de toxicidad aguda con olopatadina con valores de LD50 orales superiores a 1150 mg/kg y 3870 mg/kg para ratones y ratas, respectivamente.

Mometasona furoato
Se realizaron dos estudios de toxicidad aguda por inhalación en ratones (es decir, exposición de cuerpo entero durante 4 h a polvo de mometasona furoato micronizado, puro). En el primer estudio, los valores medios de las dosis estimadas fueron 582 mg/kg (en ratones) y 394 mg/kg (en ratas), suponiendo una deposición del 100%. No se observaron signos clínicos en ninguna de las especies durante el período de observación post-exposición de 36 días. Sin embargo, se observaron pesos corporales más bajos en comparación con los valores previos al tratamiento en ambas especies. En el segundo estudio, las ratas estuvieron expuestas de cuerpo entero a 0,68 mg/L polvo de mometasona furoato micronizado durante 4 horas, y luego fueron observadas durante 3 semanas. Se detectó pérdida de peso durante el período de observación; mientras que estertores, tinción ano-genital, heces blandas y emaciación fueron las principales observaciones clínicas. En la necropsia, varias ratas tenían pulmones descoloridos, bazos pequeños y piel marrón descolorida.

Toxicidad por dosis múltiples
Olopatadina y mometasona furoato
No se observaron muertes o efectos adversos sistémicos relacionados con el fármaco de prueba en ratas tratadas por vía intranasal con RYALTRIS® durante 13 semanas y no se identificaron órganos blanco. No se observó toxicidad local. No se observaron diferencias notables entre RYALTRIS® y sus comparadores en monoterapia o placebo. Con la dosis en el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) (1,064/0,04 mg/día de olopatadina clorhidrato/mometasona furoato) en el estudio de toxicidad de 13 semanas en ratas, hay un múltiplo de 2,3 y 8 veces la DMDIRH de los monocomponentes de RYALTRIS® (5,320 mg olopatadina clorhidrato [4,8 mg de olopatadina base] y 0,2 mg de mometasona furoato), sobre la base del área de superficie nasal y el área de superficie corporal, respectivamente. Según la normalización de la dosis por peso corporal, existe un múltiplo de 48 veces la DMDIRH de 0,089 mg/kg (5,320 mg/día) de olopatadina clorhidrato y 0,0033 mg/kg (0,20 mg/día) de mometasona furoato, suponiendo un peso corporal de 60 kg. La dosis NOAEL de los monocomponentes comparadores en el estudio fue de 1,064 mg/día y 0,04 mg/día para olopatadina clorhidrato y mometasona furoato, respectivamente.

Olopatadina
Los estudios de toxicidad oral subcrónica y crónica en ratas y perros demostraron que el hígado y los riñones eran órganos blanco para la toxicidad de olopatadina. En ratas, los parámetros oftalmológicos y hematológicos no se vieron afectados después de la administración crónica de olopatadina. En los estudios crónicos en perros, los parámetros oftalmológicos, hematológicos, de química sanguínea y peso de los órganos no se vieron afectados por la administración de olopatadina. Las dosis sin efecto tóxico fueron de 6 y 5 mg/kg/día en el estudio de toxicidad oral con dosis repetidas de 13 y 52 semanas en ratas y perros, respectivamente.

Mometasona furoato
Se evaluó el potencial de irritación intranasal de las suspensiones acuosas nasales de mometasona furoato en perros beagle que recibieron dosis diarias de hasta 4,0 mg/perro durante tres días, una semana o un mes. Las suspensiones acuosas nasales no causaron irritación de la mucosa nasal, y no se observaron cambios relacionados con el compuesto después de un mes de administración.
La suspensión acuosa nasal de mometasona furoato fue bien tolerada en los estudios de toxicidad realizados en ratas y perros durante 6 meses. Las ratas recibieron dosis de hasta 0,600 mg/kg o 0,18 mg/día (aproximadamente 182 y 30 veces las DMDIRH de 0,2 mg/día de mometasona furoato liberadas por RYALTRIS® de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente; los perros recibieron dosis de hasta 0,15 mg/kg o 2,0 mg/día (aproximadamente 45 y 24 veces DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente). Las ratas tratadas con 0,6 mg/kg experimentaron pérdida de pelo en el lomo durante las últimas 5 semanas, la cual se correlacionó con hipotricosis. La dosis sin efecto para efectos farmacológicos en ratas fue de 0,050 mg/kg (aproximadamente 15 y 2 veces la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente) en función de los bajos aumentos de peso corporal con las dosis altas. Los perros tratados con 0,15 mg/kg demostraron recuentos de eosinófilos que fueron más bajos que los controles previos a la prueba y simultáneos después de 4, 13 y 26 semanas. Además, la respuesta de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en los grupos que recibieron dosis de 0,045 y 0,15 mg/kg fue menor que en los controles. Estas diferencias estuvieron relacionadas con la dosis y se atribuyeron a mometasona furoato. No se observó irritación nasal con ninguna dosis ni en el estudio en ratas ni en el estudio en perros. En ninguno de los estudios se identificaron órganos blanco de toxicidad sistémica.
El aerosol acuoso nasal de fmometasona furoato fue bien tolerado cuando se administró por vía intranasal a perros durante un año en dosis de hasta 2,.0 mg/día. En el grupo de dosis de 2,0 mg/día, se observó una mayor incidencia de alopecia, mínimas reducciones en los recuentos de linfocitos y eosinófilos, disminuciones en la respuesta del cortisol basal y post-ACTH, menor peso de la glándula suprarrenal, glándulas suprarrenales pequeñas o atrofiadas, atrofia de la epidermis, mínima atrofia linfoide esplénica, mínima atenuación epitelial focal

en los cornetes nasales y retención de moco luminal. Los perros tratados con ≥0,2 mg/día presentaron un aumento relacionado con la dosis en agregados linfoides más pequeños o ausentes. Con la excepción de un mínimo aumento en la retención de moco luminal en el grupo de dosis de 2,0 mg/día, no se observó irritación ni inflamación en los cornetes nasales en los perros tratados con mometasona furoato. Por ende, los cambios en los agregados linfoides se consideraron una respuesta localizada al corticoide asociada con la aplicación y no se consideraron de significación toxicológica.

Mutagenicidad
Olopatadina
La olopatadina se evaluó en varios estudios de mutagenicidad in vitro e in vivo. Los resultados de estos estudios demostraron que el tratamiento con olopatadina no producía mutaciones genéticas ni aberraciones cromosómicas.

Mometasona furoatoMometasona furoato no fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón y en el bioensayo de mutagenicidad de salmonella/microsomas de mamíferos. Mometasona furoato fue negativo en el ensayo de micronúcleo de eritrocitos de médula ósea de ratón, ensayo de clastogenicidad en médula ósea de rata, el ensayo UDS en hepatocitos de rata y el ensayo de clastogenicidad de células germinales masculinas mitóticas de ratón, y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino. En cultivos de células de ovario de hámster chino, mometasona furoato en dosis citotóxicas produjo un aumento relacionado con la dosis en las aberraciones cromosómicas durante la exposición continua (7,5 horas) en la fase de no activación pero no en presencia de la fracción S9 de hígado de rata. Este hallazgo no se considera significativo en la evaluación de riesgos de mometasona furoato dado que la fase S9 del ensayo de aberraciones cromosómicas y todos los ensayos in vivo fueron negativos.

Carcinogenicidad
Olopatadina
La olopatadina no demostró potencial cancerígeno en ratones con dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 500 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2) durante 78 semanas ni en ratas con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 500 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2) durante 104 semanas.

Mometasona furoato
Se investigó el potencial carcinogénico de mometasona furoato inhalado (aerosol con propelente CFC y tensioactivo) en concentraciones de 0,25 a 2,0 mcg/L en estudios de 24 meses en ratones y ratas. Se observaron los efectos típicos de los glucocorticoides, que incluyeron varias lesiones no neoplásicas. No se detectó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa para ninguno de los tipos de tumor. Se considera que el aparente aumento de los tumores mesenquimales de vejiga/vesícula seminal de ratón no tiene relevancia en la evaluación del riesgo carcinogénico en humanos ya que es un hallazgo específico de la especie y la raza sin correlación humana. La mayor incidencia de hiperplasia de células de los islotes pancreáticos en ratas macho que recibieron 1,0 y 2,0 mcg/L se atribuye a los efectos metabólicos bien establecidos (aumento de la glucosa y/o resistencia a la insulina) después de la administración prolongada de glucocorticoides. Los aumentos en los tumores de células de los islotes pancreáticos, que son inducidos por otros esteroides , reflejan un mecanismo de acción no genotóxico en una especie con sensibilidad endocrinológica única.

Toxicidad reproductiva

Olopatadina
En estudios reproductivos en ratas, se observó deterioro de la fertilidad (es decir, disminución del índice de fertilidad, reducción de la tasa de implantación) con una dosis oral de 400 mg/kg/día (aproximadamente 810 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2). No se observó efecto sobre la fertilidad con una dosis oral de 50 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2).

En un estudio de desarrollo embriofetal oral, se administraron dosis de hasta 600 mg/kg/día a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis. Se observó una disminución en el número de fetos vivos con dosis superiores o iguales a 60 mg/kg/día (aproximadamente 120 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2). La olopatadina no fue teratogénica con ninguna dosis hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 1200 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2). En un estudio de desarrollo embriofetal oral, se administraron dosis de hasta 400 mg/kg/día a conejos preñados durante todo el período de organogénesis. Se observó una disminución en el número de fetos vivos con dosis iguales o superiores a 25 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2). La olopatadina no fue teratogénica con ninguna dosis hasta 400 mg/kg/día

(aproximadamente 1600 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2).

Asimismo, las ratas tratadas con 600 mg/kg/día (aproximadamente 1200 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2) de olopatadina durante la última etapa de la gestación hasta el período de lactancia presentaron una reducción en la sobrevida neonatal y el peso corporal.

Mometasona furoato
En estudios subcutáneos de los segmentos I y III en ratas, mometasona furoato fue bien tolerado en dosis de hasta 7,5 mcg/kg (aproximadamente 2,3 y 0.4 veces la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente). Con 15 mcg/kg (aproximadamente 5 y 1 veces la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente), ocurrieron prolongación de la gestación y trabajo de parto prolongado y difícil con una reducción en la sobrevida de la progenie y el peso corporal o un aumento del peso corporal. No hubo efecto sobre la fertilidad. Al igual que otros glucocorticoides, mometasona furoato es teratogénico en roedores y conejos. Se realizaron estudios de teratogenicidad en ratas, ratones y conejos por vía oral, tópica (dérmica) y/o subcutánea. Se produjo hernia umbilical en ratas que recibieron ≥600 mcg/kg por vía dérmica (aproximadamente 182 y 30 veces la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente), paladar hendido en ratones que recibieron 180 mcg/kg por vía subcutánea (aproximadamente 55 y 4 veces la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente), y agenesia de la vesícula biliar, hernia umbilical y patas delanteras flexionadas en conejos que recibieron ≥150 mcg/kg por vía dérmica (aproximadamente 45 y 15 veces la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente). En estos estudios de teratogenicidad, también hubo reducciones en el aumento de peso corporal materno, efectos sobre el crecimiento fetal (menor peso corporal fetal y/o retraso de la osificación) en ratas, conejos y ratones, y reducción de la sobrevida de la progenie en ratones.

Indicaciones:

RYALTRIS® está indicado para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne y de los síntomas oculares asociados, en adultos y niños de 6 años y mayores

Posología y Administración:

Consideraciones sobre la dosis:
Se observa un alivio de los síntomas alérgicos nasales dentro de los 10 minutos de la administración de RYALTRIS®. Sin embargo, dado que el efecto total de RYALTRIS® depende de su uso regular, se debe indicar a los pacientes que realicen la inhalación nasal a intervalos regulares.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Adultos y adolescentes (12 años y mayores):
La dosis recomendada de RYALTRIS® es de 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Niños de 6 a 11 años:
La dosis recomendada de RYALTRIS® es de 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Administración:
Administrar RYALTRIS® sólo por vía intranasal. Evitar pulverizar RYALTRIS® en los ojos o la boca. Agitar bien el frasco antes de cada uso.

Cebado: Cebar RYALTRIS® antes de usarlo por primera vez liberando 6 pulverizaciones. Cuando RYALTRIS® no se haya usado por 14 días o más, volver a cebarlo liberando 2 pulverizaciones o hasta que aparezca una fina niebla.

Dosis omitida:

Si se omite una sola dosis, la siguiente dosis deberá aplicarse cuando corresponda. No se deberá duplicar la dosis en ese momento.

Contraindicaciones:

RYALTRIS® está contraindicado en pacientes:
Con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquiera de los componentes de la formulación, incluido cualquier componente no medicinal, o componente del envase. Para la lista completa, ver Formas farmacéuticas, Concentraciones, Composición y Envases.
Con infecciones fúngicas, bacterianas o por tuberculosis de las vías respiratorias no tratadas.
Con diátesis hemorrágica o con historial de sangrado nasal recurrente.

Reacciones Adversas:

Reseña de reacciones adversas
Las reacciones adversas más comunes observadas en los ensayos clínicos con RYALTRIS® fueron disgeusia, cefalea, epistaxis, y molestia nasal. No se observaron hallazgos nuevos clínicamente significativos en comparación con olopatadina o mometasona furoato solos. El perfil de seguridad de RYALTRIS® es el típico observado con los fármacos intranasales de las mismas clases.

Tabla de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas se informaron durante los estudios clínicos y de acuerdo con los datos post-comercialización y están clasificadas de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1000), muy raras (<1/10.000) o de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Laceración

Frecuencia Clase de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones			Vaginosis bacteriana	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, Depresión, Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Disguesia (sabor desagradable)	Mareos, cefaleas, somnolencia	Letargo, migraña	
Trastornos oculares			Visión borrosa, ojo seco, molestia ocular	Cataratas*, glaucoma*, aumento de la presión intraocular*
Trastornos del oído y del laberinto			Dolor de oído	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis, molestia nasal	Sequedad nasal	Inflamación nasal, alteración de la mucosa nasal, dolor orofaríngeo, estornudos, Irritación de la garganta	
Trastornos gastrointestinales		Boca seca, dolor abdominal, náuseas	Estreñimiento, dolor de la lengua	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la		Fatiga		

administración
*Informados con el uso de corticoides.

Algunos corticoides nasales pueden causar efectos sistémicos, particularmente cuando se administran en dosis altas por períodos prolongados.
Se ha informado retraso del crecimiento en niños que recibieron corticoides nasales. El retraso del crecimiento puede ser posible también en adolescentes.

Población pediátrica
En la población pediátrica (niños de 6 a 11 años), con la mitad de la dosis de las poblaciones adultas, la incidencia de eventos adversos registrados en un estudio clínico en rinitis alérgica estacional, por ej. disgeusia (1,3%), cefalea (1,3%), epistaxis (0,9%) y molestia nasal (0,9%) fue comparable al placebo.

Notificación de sospecha de reacciones adversas
Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Precauciones y Advertencias:

Generales
Durante el cambio de corticoides sistémicos a RYALTRIS® algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticoides sistémicos (por ej. dolor articular y/o muscular, lasitud, y depresión inicialmente) a pesar del alivio de los síntomas nasales y será necesario estimularlos para que continúen con el tratamiento con RYALTRIS®. Dicho cambio también puede revelar afecciones alérgicas preexistentes como conjuntivitis alérgica y eczema, previamente suprimidas por el tratamiento con corticoides sistémicos.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria:
Se deberá tener la debida precaución al conducir o usar un vehículo o una máquina potencialmente peligrosa, debido a la potencial ocurrencia de somnolencia.

Oído/Nariz/Garganta:
En ensayos clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observó epistaxis con más frecuencia en los pacientes tratados con RYALTRIS® que en los que recibieron placebo.
RYALTRIS® no deberá usarse en presencia de una infección localizada no tratada con compromiso de la mucosa nasal.
Debido al efecto inhibidor de los corticoides sobre la cicatrización de heridas, los pacientes que hayan tenido úlceras del tabique nasal, cirugía nasal, o traumatismo nasal recientes, deberán evitar el uso de un corticoide nasal hasta después de la cicatrización.
Se informaron casos de ulceración nasal y perforación del tabique nasal en pacientes después de la aplicación intranasal de antihistamínicos. Muy rara vez se informaron casos de perforación del tabique nasal después de la aplicación intranasal de corticoides en aerosol.
Al igual que con cualquier tratamiento a largo plazo, se deberá examinar periódicamente a los pacientes que usen RYALTRIS® durante varios meses o más por posibles cambios en la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección fúngica localizada en la nariz o la faringe, podrá requerirse la interrupción del tratamiento con RYALTRIS® o administrar tratamiento apropiado. La persistencia de la irritación nasofaríngea puede ser una indicación para discontinuar RYALTRIS®.

Efectos endocrinos y metabólicos:
Se requiere una atención cuidadosa de los pacientes que son cambiados de la administración a largo plazo de corticoides sistémicos a RYALTRIS®. La abstinencia de corticoides sistémicos en dichos pacientes puede causar insuficiencia suprarrenal durante varios meses hasta la recuperación de la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA). Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, deberá reanudarse la administración del corticoide sistémico e instituir otras formas de tratamiento y medidas apropiadas.

Efectos inmunológicos:
Se debe advertir a los pacientes que reciben corticoides que estén potencialmente inmunosuprimidos acerca del

riesgo de la exposición a ciertas infecciones (por ej. varicela, sarampión) y de la importancia de consultar al médico si ocurre dicha exposición.

Efectos oftalmológicos:
Muy rara vez se han informado casos de aumento de la presión intraocular después del uso de corticoides intranasales en aerosol.
Puede informarse alteración visual con el uso de corticoides sistémicos y tópicos (incluidos los intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se deberá considerar la derivación del paciente a un oftalmólogo para evaluación de las causas posibles de las alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC) que se informaron después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Reacciones de hipersensibilidad:
Podrían ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo sibilancias, luego de la administración intranasal de mometasona furoato. Discontinúe RYALTRIS® si ocurren estas reacciones.

Somnolencia:
Se ha informado somnolencia en forma poco común después de la administración de RYALTRIS® en los estudios clínicos.

Efecto sobre el crecimiento:
Los corticosteroides intranasales pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Controle de forma rutinaria el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben RYALTRIS®.

Insuficiencia hepática:
No se han realizado estudios con RYALTRIS® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, ha habido informes de concentraciones de mometasona furoato que parecen aumentar con la gravedad de la insuficiencia hepática. Según los datos de los componentes individuales, no se justifica ningún ajuste del régimen de dosificación de RYALTRIS® en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en adultos mayores:
Según el análisis farmacocinético poblacional entre pacientes de 12 años de edad o más, la farmacocinética de olopatadina y mometasona furoato con RYALTRIS® no se vio influenciada por la edad.
No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia en los datos recopilados de 145 pacientes de 65 años o más versus pacientes más jóvenes que fueron tratados con RYALTRIS® en estudios controlados con placebo y con control activo.

Uso pediátrico:
No se ha estudiado la seguridad en niños de 6 a 11 años de edad más allá de 2 semanas de uso o en rinitis alérgica perenne. No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYALTRIS® en pacientes menores de 6 años.
Puede producirse un retraso en el crecimiento en niños con corticosteroides intranasales, especialmente en dosis altas prescritas durante períodos de tiempo prolongados. La exposición prolongada a glucocorticoides conlleva riesgos particulares en el rango etario de 6 a 11 años. Controle de forma rutinaria el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben corticosteroides intranasales. Un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes pediátricos se les administró 100 microgramos al día de mometasona furoato en aerosol nasal durante un año y no se observó una reducción en la velocidad de crecimiento. No se han estudiado períodos de tratamiento superiores a un año.
Se recomienda la revisión clínica periódica, la búsqueda de una dosis efectiva más baja y considerar terapias coadyuvantes en pacientes pediátricos de 6 a 11 años.

Salud sexual:
Fertilidad: No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración intranasal de RYALTRIS® o de las respectivas monoterapias con olopatadina y mometasona furoato sobre la fertilidad en humanos.
La administración de olopatadina a ratas macho y hembra en dosis orales de aproximadamente 810 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en humanos (DMDIRH) (sobre una base de mg/m2, asumiendo un peso corporal humano de 60 kg) dio lugar a una reducción en el índice de fertilidad y la tasa de implantación. No se observaron efectos sobre la fertilidad con dosis de aproximadamente 100 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2.
La administración por vía subcutánea de mometasona furoato a ratas en dosis de aproximadamente 5 y 1 veces

la DMDIRH de acuerdo con el peso corporal sobre una base de mg/m2, respectivamente, no produjo deterioro de la fertilidad.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas:
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con RYALTRIS® o las respectivas monoterapias con olopatadina y mometasona furoato.
La olopatadina no fue teratogénica en conejos y ratas en dosis orales de aproximadamente 1600 y 1200 veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2, respectivamente. Sin embargo, las ratas tratadas con dosis aproximadamente 120 o más veces y los conejos tratados con dosis aproximadamente 100 o más veces la DMDIRH sobre una base de mg/m2 durante la organogénesis presentaron una disminución de los fetos vivos.
Al igual que otros glucocorticoides, el mometasona furoato es teratogénico en roedores y conejos. Se realizaron estudios de teratogenicidad en ratas, ratones y conejos por las vías oral, tópica (dérmica), y/o subcutánea. Al igual que con otros corticoides nasales, el mometasona furoato deberá usarse en mujeres embarazadas, mujeres lactantes o mujeres en edad reproductiva sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre, el feto, o el lactante. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticoides durante el embarazo deberán ser observados cuidadosamente por hipoadrenalismo.
Debido a que los estudios en animales no siempre son predictivos de las respuestas en humanos, RYALTRIS® deberá usarse en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia:
Se ha identificado olopatadina en la leche de ratas lactantes después de la administración oral.
Los glucocorticoides se excretan en la leche materna.
Se desconoce si olopatadina/metabolitos o el mometasona furoato /metabolitos administrados por vía nasal se excretan en la leche materna. RYALTRIS® deberá usarse en mujeres lactantes solo si el beneficio potencial para la paciente justifica los riesgos potenciales para el lactante.

Niños:
Los corticoides intranasales pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administran en niños. Se deberá supervisar sistemáticamente el crecimiento en pacientes pediátricos que reciben RYALTRIS®.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYALTRIS® en niños menores de 6 años. No hay datos disponibles.

Interacciones:

Reseña
No se han realizado estudios formales de interacciones entre medicamentos con RYALTRIS®. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación de olopatadina y mometasona furoato reflejen las de los componentes individuales.

Olopatadina: Los estudios in vitro demostraron que la olopatadina no inhibe las reacciones metabólicas que involucran a las isoenzimas del citocromo P-450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). La unión de la olopatadina a las proteínas plasmáticas es moderada (aproximadamente 55%). Estos resultados indican que es poco probable que la olopatadina interactúe con otros medicamentos administrados concomitantemente.

Mometasona furoato: Los estudios demostraron que el mometasona furoato es metabolizado principal y extensamente en el hígado de las todas las especies investigadas y se metaboliza en gran medida en múltiples metabolitos sin que se detecten metabolitos importantes en el plasma. Mometasona furoato es metabolizado por CYP3A4.

Se prevé que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios de los corticoides sistémicos. Se deberá evitar el uso de la combinación a menos que el beneficio compense el aumento del riesgo de efectos secundarios de los corticoides sistémicos, en cuyo caso se deberá controlar a los pacientes para detectar efectos secundarios de los corticoides sistémicos.
Se deberá evitar el uso simultáneo de RYALTRIS® con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central

debido a que pueden ocurrir reducciones adicionales del estado de alerta y deterioro adicional del rendimiento del sistema nervioso central.

Interacciones medicamentosas:
Los fármacos listados en esta tabla están basados en informes de casos o estudios de interacciones medicamentosas, o interacciones potenciales por la magnitud y gravedad prevista de la interacción (es decir, los identificados como contraindicadas).

Tabla 5 – Interacciones medicamentosas establecidas o potenciales

Nombre propio/ común	Fuente de evidencia	Efecto	Observación clínica
Inhibidores de CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, productos que contienen cobicistat)	Estudio de caso	Después de la administración oral de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, la concentración plasmática media de mometasona furoato inhalado por vía oral aumentó, y los niveles plasmáticos de cortisol parecieron disminuir.	Se prevé que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. Se deberá evitar el uso de la combinación a menos que el beneficio compense el aumento del riesgo de efectos secundarios de los corticoides sistémicos, en cuyo caso se deberá controlar a los pacientes para detectar efectos secundarios de los corticoides sistémicos.

Interacciones entre el medicamento y los alimentos:
No se han establecido interacciones con los alimentos.

Interacciones entre el medicamento y productos a base de hierbas:
No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio:
No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

Sobredosificación:

RYALTRIS® contiene olopatadina y mometasona furoato monohidrato; por lo tanto, se prevé que los riesgos asociados con sobredosis para los componentes individuales que se describen a continuación sean aplicables a RYALTRIS®.

Olopatadina:
Los síntomas de sobredosis de antihistamínicos pueden incluir somnolencia en adultos e, inicialmente agitación e inquietud, seguidos de somnolencia en niños. No se conoce antídoto específico para RYALTRIS®. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático o de apoyo, teniendo en cuenta los medicamentos que se usan concomitantemente.

Mometasona Furoato:
Debido a que la biodisponibilidad sistémica es <1% (utilizando un análisis de sensibilidad con un límite de cuantificación inferior de 0,25 pg/mL) después de la administración de mometasona furoato a través de RYALTRIS®, es poco probable que la sobredosis requiera algún tratamiento además de observación, seguida de la institución de la dosis indicada apropiada.

Almacenaje:

Conservar en posición vertical con la tapa protectora de color violeta colocada a una temperatura inferior a 30°C.
No congelar ni refrigerar

SALCAL

Anorexígeno



Descripcion:

SALCAL contiene fenproporex, una anfetamina modificada con propiedades anorexígenas.

Composición:

Cada comprimido de SALCAL contiene:

Fenproporex (como clorhidrato)	10 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Envases con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Fenproporex es un anorexígeno no anfetamínico, amina simpaticomimética, derivado de la fenilisopropilamina con acción lipolítica y central sobre centros hipotalámicos reguladores del apetito.

MECANISMO DE ACCIÓN

Activa a la adenil ciclasa, la cual influye sobre el adenosin trifosfato, favoreciendo la producción intracelular de ácido adenílico cíclico, el cual activa a la lipasa y esta escinde las grasas de reserva (triglicéridos) a ácidos libres no esterificados, que sufren un rápido proceso de combustión hasta CO_2 y H_2O. Por otra parte, su acción anorexígena es ejercida selectivamente sobre los centros hipotalámicos reguladores del apetito y no sobre la corteza cerebral, por lo cual no produce excitación ni insomnio, hecho comparado en personas a quienes se practica un EEG antes y después de la administración de una dosis de fenproporex, cuatro veces superior a la normal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Alcanza su concentración plasmática máxima entre 2 y 4 horas. Su efecto dura entre 6 y 8 horas. Se excreta por vía renal y se elimina en un promedio de 48 horas.

Indicaciones:

SALCAL está indicado en:

Obesidad por sobrealimentación, obesidad por sedentarismo, obesidad de la edad madura. Y en adiposidades parciales: enfermedad de Madelung, enfermedad de Dercum, lipodistrofia progresiva de Barraquer – Simens.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Un comprimido 30 minutos antes del desayuno y un comprimido 30 minutos antes del almuerzo.

Dosis pediátrica:
Un comprimido al día, dividido en dos tomas; medio comprimido antes del desayuno y medio comprimido antes del almuerzo.

Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Las aminas simpático-miméticas están contraindicadas en pacientes con inestabilidad psíquica, epilepsia, hipertiroidismo, abuso medicamentoso o de alcohol, hipertensión esencial o pulmonar, anorexia nerviosa, glaucoma o cardiopatías graves, durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones Adversas:

En casos aislados puede provocar insomnio o ligera excitación nerviosa, taquicardia, sequedad de boca o estreñimiento.

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener precaución en la administración de este medicamento en forma crónica (4-5 meses) por la posible frenación que pudiera existir a nivel de los centros hipotalámicos. El uso prolongado de este medicamento implica el riesgo de producir fármaco-dependencia, y en ciertos casos, alteraciones psíquicas.

El tratamiento prolongado puede originar un fenómeno de tolerancia farmacológica y de dependencia del fármaco y más raramente, trastornos psicóticos severos en los pacientes predispuestos. Si se desarrollase tolerancia a este medicamento el tratamiento debe ser interrumpido. No debe excederse la dosis recomendada con la esperanza de conseguir un mayor efecto. El uso prolongado de fenproporex puede inducir dependencia con síndrome de abstinencia al interrumpir el tratamiento.

Debe controlarse la terapia en el paciente diabético obeso. Debe controlarse la baja de peso en cualquier persona y suprimir el medicamento si la baja de peso es muy rápida.

Debe tenerse presente que las aminas simpático-miméticas pierden poder anorexígeno transcurridas varias semanas después de haber iniciado el tratamiento continuo.

Se debe informar al paciente que el tratamiento se efectuara en periodos discontinuos de tres a seis semanas. Debe informarse que el medicamento no es sustituto de régimen dietético bien planificado y en ningún caso se debe aumentar la dosis diaria recomendada

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Contraindicado durante la lactancia.

Interacciones:

No deben administrarse simultáneamente con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) ni con antidepresivos en general.

La administración junto a diazepam puede producir en algunos casos antagonismo en el efecto anorexígeno.

Sobredosificación:

La sintomatología de una sobredosificación o de una intoxicación aguda incluye temblores, agitación, convulsiones, alucinaciones, confusión mental y taquicardia. Los efectos cardiovasculares comprenden hipertensión, palpitaciones, dolor precordial y accidentes cardiovasculares. Los síntomas gastrointestinales comprenden náuseas, vómitos, diarrea.

Tratamiento
El tratamiento es fundamentalmente sintomático y consiste en lavado de estomago, combatir la sintomatología con sedantes, respiración asistida, monitorización y mantenimiento de las funciones cardiovasculares y humorales, en casos graves.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

SAVADEX

Reversor del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos.



Bibliografia:

1. Folleto producto Sugammadex 100 mg/ml solución inyectable, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
[En línea: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/88555/FT_88555.html.pdf] Revisión: Diciembre 2022

Descripcion:

Savadex contiene sugammadex, un agente selectivo de unión a Bloqueantes

Composición:

Cada mL contiene:
Sugammadex 100 mg
Excipientes (c.s.): Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables.

Presentaciones:

Frasco ampolla con 200mg/2mL de sugammadex en envase con 10 frascos ampollas

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás grupos terapéuticos, antídotos, código ATC: V03AB35

Mecanismo de acción:
Sugammadex es una -ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes. Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y, por tanto, reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.

Efectos farmacodinámicos:
Sugammadex se ha administrado en dosis de 0,5 mg/kg a 16 mg/kg en estudios de dosis-respuesta del bloqueo inducido por rocuronio (0,6; 0,9; 1,0 y 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y del bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con o sin dosis de mantenimiento) en distintos puntos temporales/profundidades del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

Eficacia clínica y seguridad:
Sugammadex se puede administrar en distintos tiempos tras la administración del bromuro de rocuronio o vecuronio:

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular profundo:
En un estudio pivotal, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio. Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, a 1-2 PTC, se administraron 4 mg/kg de sugammadex o 70 microgramos/kg de neostigmina de forma aleatoria. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 fue:

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en el bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTC) tras rocuronio o vecuronio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9:

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 microgramos/kg)
Rocuronio N	37	37
Mediana (en minutos)	2,7	49,0
Intervalo	1,2-16,1	13,3-145,7
Vecuronio N	47	36
Mediana (en minutos)	3,3	49,9
Intervalo	1,4-68,4	46,0-312,7

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado:
En otro estudio pivotal, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio.
Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, en el momento de la reaparición de T2, se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 microgramos/kg de neostigmina de forma aleatoria. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 fue:

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en el momento de la reaparición de T2 tras rocuronio o vecuronio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9:

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 microgramos/kg)
Rocuronio N	48	48
Mediana (en minutos)	1,4	17,6
Intervalo	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecuronio N	48	45
Mediana (en minutos)	2,1	18,9
Intervalo	1,2-64,2	2,9-76,2

La reversión producida por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio se comparó con la reversión producida por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio. Tras la reaparición de T2 se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 µg/kg de neostigmina.
La administración de sugammadex produjo una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio más rápida que la producida por neostigmina sobre el bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio.

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en el momento de la reaparición de T2 tras rocuronio o cisatracurio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9:

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Rocuronio y sugammadex (2 mg/kg)	Cis-atracurio y neostigmina (50 microgramos/kg)
Rocuronio N	34	39
Mediana (en minutos)	1,9	7,2
Intervalo	0,7-6,4	4,2-28,2

Reversión inmediata:
El tiempo de recuperación desde el bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina (1 mg/kg) se comparó con

la recuperación inducida por sugammadex (16 mg/kg, 3 minutos después) del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (1,2 mg/kg).

Tiempo (en minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina para la recuperación de T1 al 10 %:

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana (en minutos)	4,2	7,1
Intervalo	3,5-7,7	3,7-10,5

En un análisis combinado se obtuvieron los siguientes tiempos de recuperación para una dosis de sugammadex de 16 mg/kg tras 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex que se realizó a los 3 minutos tras la administración de rocuronio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9, 0,8 o 0,7:

	T4/T1 a 0,9	T4/T1 a 0,8	T4/T1 a 0,7
N	65	65	65
Mediana (en minutos)	1,5	1,3	1,1
Intervalo	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuficiencia renal:
Se comparó la eficacia y seguridad de sugammadex en pacientes quirúrgicos con y sin insuficiencia renal grave en dos estudios abiertos. En un estudio, sugammadex se administró tras el bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTC (4 mg/kg; N=68); en el otro, sugammadex se administró en el momento de la reaparición de T2 (2 mg/kg; N=30). La recuperación del bloqueo fue ligeramente más larga en los pacientes con insuficiencia renal grave frente a los pacientes sin insuficiencia renal. En estos estudios, no se notificó bloqueo neuromuscular residual ni reaparición de bloqueo neuromuscular en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con obesidad mórbida:
En un ensayo de 188 pacientes diagnosticados de obesidad mórbida, se investigó el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Los pacientes recibieron de forma aleatoria y doble ciego 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, según lo adecuado para el nivel del bloqueo, y fueron tratados en función del peso corporal real o del peso corporal ideal. Combinados en función de la profundidad del bloqueo y del bloqueante neuromuscular, el tiempo medio para recuperar una relación de tren de cuatro (TOF) ≥0,9 en los pacientes tratados según el peso corporal real (1,8 minutos) fue estadística y significativamente más rápida (p <0,0001) en comparación con los pacientes tratados según el peso corporal ideal (3,3 minutos).

Población pediátrica:
En un ensayo de 288 pacientes de 2 a < de 17 años de edad, se investigó la seguridad y eficacia del sugammadex frente a la neostigmina como agente de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. La recuperación del bloqueo moderado a una relación TOF de ≥ 0,9 fue significativamente más rápida en el grupo de sugammadex 2 mg/kg en comparación con el grupo de neostigmina (media geométrica de 1,6 minutos para sugammadex 2 mg/kg y 7,5 minutos para neostigmina, relación de medias geométricas 0,22, IC 95 % [0,16, 0,32], (p<0,0001)). Sugammadex 4 mg/kg logró la reversión del bloqueo profundo con una media geométrica de 2,0 minutos, similar a los resultados observados en adultos. Estos efectos fueron consistentes para todas las cohortes de edad estudiadas (2 a < 6; 6 a < 12; 12 a < 17 años de edad) y tanto para el rocuronio como para el vecuronio.

Pacientes con enfermedad sistémica grave:
En un ensayo con 331 pacientes que fueron evaluados como Clase ASA 3 o 4 se investigó la incidencia de aparición de arritmias durante el tratamiento (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y otras arritmias cardiacas) tras la administración de sugammadex.

En los pacientes que recibieron sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg o 16 mg/kg), la incidencia de aparición de arritmias durante el tratamiento fue generalmente similar a neostigmina (50 microgramos/kg hasta una dosis máxima de 5 mg) + glicopirrolato (10 microgramos/kg hasta una dosis máxima de 1 mg). El perfil de reacciones adversas en estos pacientes de clase ASA 3 y 4 fue generalmente similar al de los pacientes adultos en estudios combinados en fase I a III; por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Propiedades farmacocinéticas
Código ATC: V03AB, Todos los demás productos terapéuticos, Antídotos.

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex complejadas y no complejadas. Se espera que parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento y el volumen de distribución sean los mismos para sugammadex complejado y no complejado en pacientes anestesiados.

Distribución:
El volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es de 11 a 14 litros aproximadamente en pacientes adultos con una función renal normal (según un análisis farmacocinético convencional no compartimental). Ni sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, tal como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre total de humanos varones.
Sugammadex presenta una cinética lineal en el intervalo de dosis de 1 a 16 mg/kg cuando se administra por vía intravenosa en bolo.

Metabolismo:
En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos de sugammadex y la única vía de eliminación observada fue la excreción renal del producto inalterado.

Eliminación:
En los pacientes adultos anestesiados con una función renal normal, la semivida de eliminación (t1/2) de sugammadex es de 2 horas aproximadamente, y el aclaramiento plasmático estimado es de 88 ml/min aproximadamente. Un estudio de balance de masas demostró que >90 % de la dosis se excretaba antes de 24 horas. El 96 % de la dosis se excretó en la orina, del cual al menos un 95 % era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue inferior al 0,02 % de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos produjo un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y edad:
En un estudio farmacocinético que comparaba pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con una función renal normal, los niveles de sugammadex en plasma fueron similares durante la primera hora tras la administración de la dosis y, posteriormente, los niveles disminuyeron más rápido en el grupo de referencia. La exposición total a sugammadex se prolongó en pacientes con insuficiencia renal grave, siendo 17 veces mayor. Durante al menos 48 horas tras la administración de la dosis son detectables concentraciones bajas de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.
En un segundo estudio que comparaba pacientes con insuficiencia renal grave o moderada con pacientes con una función renal normal, el aclaramiento de sugammadex disminuyó progresivamente y la t1/2 se prolongó progresivamente con la disminución de la función renal. La exposición fue 2 y 5 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente. Pasados 7 días de la administración de la dosis, las concentraciones de sugammadex ya no eran detectables en los pacientes con insuficiencia renal grave.

A continuación, se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de sugammadex estratificados por edad y función renal:

Características de los pacientes seleccionados		Media de los parámetros farmacocinéticos previstos (%CV*)		
Datos demográficos Edad Peso corporal	Función renal Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Aclaramiento (ml/min)	Volumen de distribución en estado estacionario (l)	Semivida de eliminación (horas)

Adulto	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 años	Insuficiencia	Leve	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Moderada	30	28 (24)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (25)
Edad avanzada	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 años	Insuficiencia	Leve	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg		Moderada	30	28 (25)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescente	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 años	Insuficiencia	Leve	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Moderada	29	24 (24)	11	6 (24)
		Grave	10	7 (25)	11	22 (25)
Segunda infancia	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 años	Insuficiencia	Leve	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		Moderada	18	12 (25)	6	7 (24)
		Grave	6	3 (26)	6	25 (25)
Primera infancia	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 años	Insuficiencia	Leve	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		Moderada	12	6 (25)	3	7 (24)
		Grave	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=coeficiente de variación

Sexo:
No se observaron diferencias en relación con el sexo.

Raza:
En un estudio en pacientes sanos japoneses y caucásicos no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los pocos datos disponibles no muestran diferencias en los parámetros farmacocinéticos en pacientes de raza negra o afroamericanos.

Peso corporal:
El análisis de farmacocinética poblacional en adultos y pacientes de edad avanzada no mostró una relación clínicamente relevante entre el aclaramiento y el volumen de distribución con el peso corporal.

Obesidad:
En un estudio clínico en pacientes con obesidad mórbida, se administró sugammadex 2 mg/kg y 4 mg/kg según el peso corporal real (n=76) o el peso corporal ideal (n=74). La exposición a sugammadex aumentó de forma lineal y dependiente de la dosis después de la administración según el peso corporal real o el peso corporal ideal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con obesidad mórbida y la población general.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial genotóxico, toxicidad para la reproducción, tolerancia local y compatibilidad con la sangre.
Sugammadex se elimina rápidamente en especies de animales en los estudios preclínicos, aunque se observó sugammadex residual en el tejido óseo y dental de ratas jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas jóvenes y maduras demuestran que sugammadex no afecta negativamente al color de los dientes, la calidad del hueso, la estructura ósea ni el metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos sobre la reparación de fracturas ni la remodelación del hueso.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:
Sugammadex se puede inyectar utilizando la misma vía que para una perfusión ya iniciada con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 0,9%.
La vía de perfusión se debe lavar de forma adecuada (por ejemplo, con solución de cloruro de sodio al 0,9%)

entre la administración de Sugammadex y otros medicamentos.

Uso en la población pediátrica:
Para pacientes pediátricos, Sugammadex se puede diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta una concentración de 10 mg/ml.

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.

Indicaciones:

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en pacientes de 2 años o más.

Posología y Administración:

Posología
Sugammadex solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de un anestesiólogo.
Se recomienda el uso de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular.
La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir.
La dosis recomendada no depende de la pauta posológica de la anestesia aplicada.
Sugammadex se puede utilizar para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Adultos
Reversión de rutina:
Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1 o 2 recuentos postetánicos (PTC, por sus siglas en inglés) tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor 3 minutos.
Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición de T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor 2 minutos.

Si se utilizan las dosis recomendadas para la reversión de rutina, el tiempo medio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 para rocuronio será ligeramente más rápido en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

Reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio:
Si hay una necesidad clínica de reversión inmediata tras la administración de rocuronio, se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Si se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, se puede esperar la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 en un tiempo medio de 1,5 minutos aproximadamente.
No se dispone de datos para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

Readministración de sugammadex:
En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo neuromuscular posoperatorio después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Después de la segunda dosis de sugammadex, se deberá controlar estrechamente al paciente para comprobar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Readministración de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:
Para tiempos de espera para la readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión con sugammadex, ver sección.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal:
No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos los pacientes que requieren diálisis [ClCr <30 ml/min]).
Los estudios en pacientes con insuficiencia renal grave no han proporcionado información de seguridad suficiente para apoyar el uso de sugammadex en estos pacientes.
Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30 y <80 ml/min): las recomendaciones posológicas son las mismas que para los adultos sin insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada:
Tras la administración de sugammadex en la reaparición de T2 después del bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos ancianos (a partir de 75 años) fue de 3,6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para los adultos.

Pacientes obesos:
pacientes obesos, incluidos los pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥40 kg/m2), la dosis de sugammadex se debe basar en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para los adultos.

Insuficiencia hepática:
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia hepática acompañada de coagulopatía.
Insuficiencia hepática leve o moderada: no se requieren ajustes de dosis porque sugammadex se elimina principalmente por vía renal.

Población pediátrica
Niños y adolescentes (2-17 años):
Sugammadex 200 mg/2ml se puede diluir a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis en la población pediátrica.

Reversión de rutina:
Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 PTC.
Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio cuando reaparece el T2.

Reversión inmediata:
No se ha investigado la reversión inmediata en niños ni adolescentes.

Neonatos y lactantes:
La experiencia con el uso de sugammadex en lactantes (de 30 días a 2 años) es limitada y no se ha estudiado en neonatos (menos de 30 días). No se recomienda el uso de sugammadex en neonatos ni lactantes hasta que se disponga de más datos.

Forma de administración:
Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en forma de inyección única en bolo. La inyección en bolo se debe administrar rápidamente, en un intervalo de 10 segundos, en una vía intravenosa preexistente.
En los ensayos clínicos, sugammadex solo se ha administrado en forma de inyección única en bolo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad
Sugammadex se administra de forma concomitante con bloqueantes neuromusculares y anestésicos en pacientes quirúrgicos. Por tanto, la causalidad de los efectos adversos es difícil de evaluar. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes quirúrgicos fueron: tos, complicación de las vías respiratorias por la anestesia, complicaciones de la anestesia, hipotensión por procedimiento terapéutico y complicación de una intervención (frecuentes [1/100 a <1/10]).

Tabla de reacciones adversas:
La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3.519 pacientes únicos a través de una base de datos conjunta de seguridad de fase I-III. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo en los que los pacientes recibieron anestesia y/o bloqueantes neuromusculares (1.078 pacientes expuestos a sugammadex frente a 544 expuestos a placebo):

[Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/.1000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000)].

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias	Reacciones adversas (términos preferentes)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad al fármaco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Complicación de las vías respiratorias por anestesia Complicaciones de la anestesia Hipotensión por procedimiento terapéutico Complicación de una intervención

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad:
Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, consultar “Información sobre voluntarios sanos” más adelante). En los ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones se notificaron con poca frecuencia, y en los informes poscomercialización la frecuencia es desconocida.
Estas reacciones variaron de reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (es decir, anafilaxia, choque anafiláctico) y se observaron en pacientes sin exposición previa a sugammadex.
Los síntomas asociados a estas reacciones pueden incluir: rubefacción, urticaria, erupción eritematosa, hipotensión (grave), taquicardia, hinchazón de lengua, hinchazón de faringe, broncoespasmo y acontecimientos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad graves pueden ser mortales.

Complicación de las vías respiratorias por anestesia:
Las complicaciones de las vías respiratorias por anestesia incluyeron espasmos relacionados con el final de la anestesia o con la extubación contra el tubo endotraqueal, tos, leves espasmos relacionados con el final de la anestesia o con la extubación, reacción de despertar durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o respiración espontánea del paciente relacionada con el procedimiento anestésico.

Complicación de la anestesia:
Las complicaciones de la anestesia, que indican recuperación de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante la administración de la anestesia o durante la cirugía, muecas faciales o succión en el tubo endotraqueal.

Complicación de una intervención:

Las complicaciones de una intervención incluyeron tos, taquicardia, bradicardia, movimientos y aumento de la frecuencia cardiaca.

Bradicardia acusada:
Tras la comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia acusada y bradicardia con parada cardiaca pocos minutos después de la administración de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:
En estudios clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex se administró utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2.022), se observó una incidencia del 0,20 % para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica.

Información sobre voluntarios sanos:
Un estudio aleatorizado y doble ciego evaluó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos que recibieron hasta 3 dosis de placebo (N=76), de sugammadex 4 mg/kg (N=151) o de sugammadex 16 mg/kg (N=148). Las notificaciones de sospecha de hipersensibilidad fueron establecidas por una comisión independiente. La incidencia de hipersensibilidad establecida fue del 1,3 %, 6,6 % y 9,5 % en los grupos de placebo, sugammadex 4 mg/kg y sugammadex 16 mg/kg, respectivamente. No hubo notificaciones de anafilaxia después de la administración de placebo o sugammadex 4 mg/kg. Solo hubo un caso de anafilaxia establecida después de la administración de la primera dosis de sugammadex 16 mg/kg (incidencia del 0,7 %). No se observaron indicios de aumento de la frecuencia o gravedad de la hipersensibilidad al repetir la dosis de sugammadex.
En un estudio de diseño similar previo, hubo tres casos de anafilaxia establecida, y todos se produjeron después de la administración de sugammadex 16 mg/kg (incidencia del 2,0 %).
En la base de datos conjunta de los ensayos en fase I, las reacciones adversas frecuentes (≥1/100 a <1/10) o muy frecuentes (≥1/10) y más frecuentes entre los pacientes tratados con sugammadex que en los del grupo de placebo incluyen disgeusia (10,1 %), cefalea (6,7 %), náuseas (5,6 %), urticaria (1,7 %), prurito (1,7 %), mareo (1,6 %), vómitos (1,2 %) y dolor abdominal (1,0 %).

Información adicional para poblaciones especiales
Pacientes con complicaciones pulmonares:
En los datos de poscomercialización y en un ensayo clínico específico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se notificó broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debe estar atento a la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:
En ensayos con pacientes pediátricos de 2 a 17 años, el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) fue similar al perfil observado en los adultos.

Pacientes con obesidad mórbida:
En un ensayo clínico específico en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al perfil observado en pacientes adultos en los estudios combinados en fase I a III (ver Tabla de reacciones adversas).

Pacientes con enfermedad sistémica grave
En un ensayo en pacientes que fueron evaluados como clase 3 o 4 según la Sociedad Americana de Anestesistas (ASA, por sus siglas en inglés) (es decir, pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que constituye una constante amenaza a la vida), el perfil de reacciones adversas en estos pacientes de clase ASA 3 y 4 fue generalmente similar al observado en pacientes adultos en los estudios combinados en fase I a III (ver Tabla de reacciones adversas).

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.

Precauciones y Advertencias:

Como es habitual en la práctica posanestesia tras el bloqueo neuromuscular, se recomienda controlar al paciente en el posoperatorio inmediato para detectar efectos inesperados como, por ejemplo, la reaparición del bloqueo neuromuscular.

Control de la función respiratoria durante la recuperación:
Es obligatorio administrar ventilación mecánica a los pacientes hasta que se recupere la respiración espontánea de forma adecuada tras la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular fuera completa, el resto de los medicamentos que se utilizan en el peri- y posoperatorio pueden disminuir la función respiratoria, por lo que puede seguir siendo necesaria la administración de ventilación mecánica.
Si el bloqueo neuromuscular se vuelve a producir tras la extubación, se debe proporcionar ventilación adecuada.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:
En los estudios clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex se administró utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular, se observó una incidencia del 0,20 % para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica. El uso de dosis más bajas de las recomendadas puede producir un riesgo mayor de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial, por lo que no se recomienda.

Efecto sobre la hemostasia:
En un estudio en pacientes voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) del 17 % y 22 %, respectivamente, y del cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina [(INR)TP] del 11 % y 22 %, respectivamente. Estas prolongaciones medias en la TTPa e (INR)TP fueron de corta duración (≤30 minutos). Teniendo en cuenta la base de datos clínicos (N=3.519) y un estudio específico de 1.184 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera/cirugía mayor de reemplazo articular, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la incidencia de complicaciones hemorrágicas peri- y posoperatorias con sugammadex 4 mg/kg solo o en combinación con anticoagulantes.
En experimentos in vitro se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del tiempo de protrombina TP y del TTPa) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán. En pacientes que reciben anticoagulación profiláctica posoperatoria habitual, esta interacción farmacodinámica no es clínicamente relevante. Se debe actuar con precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para una enfermedad preexistente o concomitante.

No se puede descartar un incremento del riesgo de hemorragias en pacientes:
• con deficiencias hereditarias de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K
• con coagulopatías preexistentes
• tratados con derivados cumarínicos y con un factor INR por encima de 3,5
• que utilicen anticoagulantes y que reciban una dosis de 16 mg/kg de sugammadex

Si existe necesidad médica de administrar sugammadex a estos pacientes, el anestesista decidirá si los beneficios superan el posible riesgo de complicaciones hemorrágicas teniendo en consideración los antecedentes de episodios hemorrágicos de los pacientes y el tipo de cirugía programada. Se recomienda controlar la hemostasia y los parámetros de coagulación si se administra sugammadex a estos pacientes.

Tiempos de espera recomendados para volver a administrar los bloqueantes neuromusculares tras la reversión con sugammadex:

Tabla sobre Readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión de rutina (hasta 4 mg/kg sugammadex):

Tiempo mínimo de espera	ABNM y dosis a administrar
5 minutos	1,2 mg/kg de rocuronio
4 horas	0,6 mg/kg de rocuronio o 0,1 mg/kg de vecuronio

Tras la readministración de 1,2 mg/kg de rocuronio en los 30 minutos siguientes a la administración de sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular se puede prolongar hasta 4 minutos aproximadamente, y la duración del bloqueo neuromuscular se puede reducir hasta 15 minutos aproximadamente.

Según el modelo farmacocinético (FC), el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la readministración de 0,6 mg/kg de rocuronio o 0,1 mg/kg de vecuronio tras la reversión de rutina con sugammadex debe ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe ser de 1,2 mg/kg.

Readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión inmediata (16 mg/kg de sugammadex): en casos muy raros en los que se pueda requerir, se recomienda un tiempo de espera de 24 horas.

Si se necesitara administrar un bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se debe utilizar un bloqueante neuromuscular no esteroideo. El comienzo de un bloqueante neuromuscular despolarizante puede ser más lento de lo esperado debido a que una fracción considerable de los receptores nicotínicos postsinápticos pueden estar ocupados todavía por el bloqueante neuromuscular.

Insuficiencia renal:
No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren diálisis.

Anestesia superficial:
En los ensayos clínicos, en los casos en los que se revirtió de forma intencionada el bloqueo neuromuscular durante la anestesia, se observaron ocasionalmente signos de anestesia superficial (movimientos, tos, muecas faciales y succión del tubo endotraqueal).
Si se revierte el bloqueo neuromuscular mientras se continúa con la anestesia, se deben administrar otras dosis de anestésico u opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia acusada:
En casos raros, se ha observado bradicardia acusada pocos minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. En ocasiones, la bradicardia puede producir una parada cardiaca. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes para evitar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Si se observa bradicardia clínicamente significativa, se debe administrar un tratamiento con anticolinérgicos (p. ej., atropina).

Insuficiencia hepática:
Sugammadex no se metaboliza ni se elimina por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave se deben tratar con mucha precaución. Si la insuficiencia hepática cursa con coagulopatía, consultar la información del efecto sobre la hemostasia.

Uso en la unidad de cuidados intensivos (UCI):
No se ha investigado sugammadex en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la UCI.

Reversión del bloqueo neuromuscular de otros medicamentos que no sean rocuronio o vecuronio:
El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para revertir el bloqueo inducido por bloqueantes neuromusculares no esteroideos como, por ejemplo, la succinilcolina o los derivados bencilisoquinolínicos.
El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares esteroideos que no sean el rocuronio o el vecuronio, ya que no se dispone de datos de eficacia y seguridad en estos casos. Se dispone de datos limitados acerca de la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero no se recomienda utilizar sugammadex en esta situación.

Retraso de la recuperación:
Determinadas situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado como, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares, la edad avanzada o los estados edematosos (p. ej., la insuficiencia hepática grave) se pueden asociar con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:
Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad (incluidas las reacciones anafilácticas) y deben tomar las precauciones necesarias.

Sodio:
Este medicamento contiene 9,5 mg de sodio por ml equivalente a 0,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Sugammadex no tiene ninguna influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de embarazadas a sugammadex.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto ni el desarrollo posnatal.
Se debe actuar con precaución cuando se administre sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia
Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna humana. En estudios en animales se ha observado que sugammadex se excreta en la leche materna. La absorción oral de las ciclodextrinas suele ser baja y no se prevé ningún efecto en el lactante tras la administración de una sola dosis a la mujer en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad
No se han investigado los efectos de sugammadex en la fertilidad humana. Estudios en animales para evaluar la fertilidad no muestran efectos perjudiciales.

Interacciones:

La información de esta sección se basa en la afinidad de la unión entre sugammadex y otros medicamentos, los experimentos preclínicos, los estudios clínicos y las simulaciones con un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los bloqueantes neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los bloqueantes neuromusculares y sugammadex. Sobre la base de estos datos, no se espera que se produzcan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, exceptuando los siguientes:
Toremifeno y ácido fusídico: no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de la captura de relevancia clínica).
Anticonceptivos hormonales: no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una interacción de la captura de relevancia clínica (no se esperan interacciones por desplazamiento).

Interacciones que pueden afectar a la eficacia de sugammadex (interacciones por desplazamiento):
Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con sugammadex puede producir un desplazamiento del rocuronio o el vecuronio del complejo de sugammadex y, en consecuencia, se puede observar una reaparición del bloqueo neuromuscular. En ese caso, se debe administrar ventilación mecánica al paciente. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento si se administra por perfusión. En situaciones en las que se puedan prever posibles interacciones por desplazamiento, se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes por si aparecen signos de reaparición del bloqueo neuromuscular (hasta 15 minutos aproximadamente) tras la administración parenteral de otro medicamento en las 7,5 horas siguientes a la administración de sugammadex.

Toremifeno:
En el caso de la administración concomitante con toremifeno, que posee una afinidad de unión relativamente alta por el sugammadex y para el cual pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, se puede producir cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo con sugammadex. Por tanto, los médicos deben de ser conscientes de que la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 se puede retrasar en pacientes que han recibido toremifeno el mismo día de la intervención quirúrgica.

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9. No se espera reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase posoperatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan durante 2-3 días.

Interacciones que pueden afectar a la eficacia de otros medicamentos (interacciones de la captura):
La administración de sugammadex puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) de ciertos medicamentos, por lo que la eficacia de los mismos puede disminuir. Si se observa esta situación, el médico deberá considerar volver a administrar el mismo medicamento, administrar un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente que pertenezca a una clase química distinta) o aplicar las intervenciones no farmacológicas que sean necesarias.

Anticonceptivos hormonales:
Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (un 34 % de la AUC), similar a la disminución que se observa si una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de su eficacia. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto, la administración de una dosis en bolo de sugammadex se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo oral (ya sea combinado o con solo progestágeno). Si sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral se deben seguir las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de los anticonceptivos hormonales no orales, el paciente debe utilizar un anticonceptivo complementario no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

Interacciones debidas a la duración prolongada del efecto de rocuronio o vecuronio:
Si se utilizan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el posoperatorio, se debe prestar especial atención a la posibilidad de que se produzca una reaparición del bloqueo neuromuscular.
Ver los prospectos de rocuronio o vecuronio en los que se proporciona una lista de los medicamentos concretos que potencian el bloqueo neuromuscular. En caso de reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede necesitar ventilación mecánica y la repetición de la dosis de sugammadex.

Interferencia con las pruebas analíticas:
Sugammadex no suele interferir con las pruebas analíticas, con la posible excepción de la determinación de la progesterona en suero. Se observa interferencia con esta prueba a concentraciones de 100 microgramos/ml de sugammadex en plasma (nivel plasmático máximo tras 8 mg/kg de inyección en bolo).

En un estudio en voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y de 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del TTPa del 17 % y 22%, respectivamente, y del TP(INR) del 11 % y 22%, respectivamente. Estas prolongaciones medias en el TTPa y el TP(INR) fueron de corta duración (≤30 minutos). En los experimentos in vitro se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del TTPa y el TP) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán.

Población pediátrica
No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones que se mencionan anteriormente para los adultos, así como las advertencias incluidas en la sección 4.4, se deben tener también en cuenta para la población pediátrica.

Sobredosificación:

Durante los estudios clínicos, se notificó un caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin que se produjera ninguna reacción adversa significativa. En estudios de tolerancia en humanos, sugammadex se administró en dosis de hasta 96 mg/kg. No se notificaron reacciones adversas relacionadas con la dosis ni reacciones adversas graves. Sugammadex se puede eliminar mediante hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Los estudios clínicos indican que las concentraciones de sugammadex en el plasma se reducen hasta en un 70 % después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

Almacenaje:

Precauciones especiales de almacenamiento
Almacenar a no más de 30°C.
Desde el punto de vista microbiológico, utilícese de inmediato una vez abierto.
Si el producto es diluido en condiciones asépticas validadas, con Cloruro de sodio 0,9%, es estable durante 48 horas almacenado entre 2°C y 8°C.

SOMNO

Hipnótico no benzodiazepínico



Bibliografia:

Folleto producto Zolpidem 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: noviembre 2022

Descripcion:

SOMNO (zolpidem) contiene zolpidem, un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración.

Composición:

Cada comprimido recubierto de SOMNO ® 5 mg contiene:
Zolpidem Hemitartrato 5 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de SOMNO ® 10 mg contiene:
Zolpidem Hemitartrato 10 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

SOMNO 5 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos
SOMNO 10 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y Sedantes, Compuestos similares a las benzodiazepinas., código ATC: N05CF02

Zolpidem, una imidazopiridina, es un hipnótico similar a las benzodiazepinas. Según producto referente, se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del "receptor macromolecular GABA-omega (BZ1 y BZ2)" que modula la apertura del canal del ión cloruro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ1). Se desconoce la importancia clínica de este hecho.
Durante los ensayos aleatorizados sólo se observaron pruebas convincentes de la eficacia con la dosis de 10 mg de zolpidem.
En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 462 voluntarios sanos de edad no avanzada con insomnio transitorio, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 10 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem la reducción fue de 3 minutos.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 114 pacientes de edad no avanzada con insomnio crónico, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 30 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem esta reducción fue de 15 minutos.
En algunos pacientes podría ser eficaz una dosis más baja como 5 mg.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Según referencias bibliográficas, un estudio de 8 semanas aleatorizado controlado con placebo en 201 niños con edades entre 6-17 años con insomnio asociado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no logró demostrar la eficacia de 0,25 mg/kg/día de zolpidem (con un máximo de 10 mg/día) comparado con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con zolpidem frente a placebo fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso e incluían mareo (23,5% vs 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs 0%).

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Zolpidem se absorbe rápidamente después de una administración oral, alcanza los niveles plasmáticos máximos a las 1,6 horas después de la administración oral. Zolpidem presenta una biodisponibilidad del 70%.

Distribución:
Zolpidem se distribuye rápidamente en el organismo desde el compartimento central. Zolpidem se une fuertemente a las proteínas plasmáticas 92,5 % la que se reduce significativamente en presencia de insuficiencia hepática o renal. El volumen de distribución es de 0,54 l/kg. Los niveles plasmáticos terapéuticos están entre 80 y 200 ng/ml.

Metabolismo:
Zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Excreción:
La semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas y una duración de acción de hasta 6 horas. Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se eliminan en la orina (56 %) y en las heces (37 %). Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.
El aclaramiento es de aproximadamente 300 ml/min.
Linealidad/no linealidad
La farmacocinética es lineal a dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos:
En pacientes de edad avanzada la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada.
En pacientes de edad avanzada se ha observado un aclaramiento reducido, aproximadamente 100 ml/min. La concentración plasmática máxima se encuentra aumentada en aproximadamente un 80 % sin un aumento significativo de la semivida de eliminación (alrededor de 3 horas) en un grupo de pacientes de edades 81-95 años.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática la biodisponibilidad de zolpidem se encuentra aumentada en un 80 % y la semivida de eliminación está aumentada desde 2,4 horas en individuos sanos a 9,9 horas en pacientes con insuficiencia hepática.
Se ha observado que el AUC en pacientes con cirrosis hepática es 5 veces superior y la vida media es 3 veces superior.

Deterioro renal:
En pacientes con insuficiencia renal, se observa una moderada disminución del aclaramiento (independientemente de que sean dializados). Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:
Carcinogénesis:
Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y

80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2,5; 10 y 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 5, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a altas dosis.

Mutagénesis:
Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

Deterioro de la fertilidad:
Según referencias bibliográficas, la administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 5, 24 y 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 24 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:
Según referencias bibliográficas, los efectos preclínicos únicamente se observaron con dosis muy por encima de los niveles de exposición en humanos siendo por tanto de escasa significación para su empleo clínico.

Indicaciones:

Zolpidem es un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración, ya sea de conciliación, despertar precoz o por aumento del número de despertares nocturnos, para terapia de 2-3 semanas.

Posología y Administración:

Posología:
Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente.
Somno® sólo debe tomarse inmediatamente antes de irse a la cama. El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada para adultos es de 10 mg.
La dosis inicial recomendada para zolpidem de liberación inmediata o convencional en mujeres es de 5 mg y en hombres es de 5 ó 10 mg tomado solo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse; si la dosis de 5 mg no resulta efectiva puede incrementarse a 10 mg. La dosis inicial recomendada en mujeres es menor a la de los hombres, debido a que en mujeres la tasa de eliminación del medicamento por el organismo puede ser menor. La dosis total de Zolpidem de liberación inmediata o convencional no debe exceder los 10 mg por día. Debido a que los pacientes ancianos o debilitados, o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, la dosis recomendada para ellos es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

No tome este medicamento junto con los alimentos. No administre a niños. En pacientes ancianos la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos o debilitados:
Pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Somno®, y pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de Somno® en ambas poblaciones de pacientes es de 5 mg una vez al día inmediatamente antes de acostarse.

Niños:
En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática:
Debido a que el clearance y el metabolismo de Somno® están disminuidos en la insuficiencia hepática, en estos pacientes se debe comenzar con una dosis de 5 mg con especial precaución en los pacientes ancianos. En adultos (menores de 65 años) la dosis puede aumentarse a 10 mg solo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y la droga sea bien tolerada.

Uso con depresores del SNC:
Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando Somno® se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.
No administrar Somno® junto a alimentos ya que estos retardan la absorción e inicio de acción de Somno®.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de Somno® y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres semanas.
En ciertos casos la extensión más allá del máximo período de tratamiento puede ser necesaria; si ello sucede, se debe reevaluar la condición del paciente.

Forma de administración
Vía oral.
El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave
- Síndrome de apnea del sueño.
- Contraindicado en menores de 18 años.
- Miastenia gravis.
- Contraindicado en el embarazo y lactancia.
- Personas que han experimentado comportamientos complejos del sueño previamente conocidos después de tomar zolpidem.

Reacciones Adversas:

La somnolencia diurna, las emociones adormecidas, el estado de alerta reducido, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son reacciones adversas que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen nuevamente con el uso repetido. Según referencias bibliográficas, se han notificado otras reacciones adversas, como síntomas gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones cutáneas.
Hay indicios de que la aparición de reacciones adversas que se han relacionado con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica particularmente a algunas reacciones adversas experimentadas en relación con el sistema nervioso central.

Las frecuencias de las reacciones adversas se indican siguiendo la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Hay evidencia de una relación de dosis para los efectos adversos asociados con el uso de zolpidem tartrato, particularmente para ciertos episodios del SNC y gastrointestinales.
Estos efectos indeseables ocurren de forma más frecuente en pacientes ancianos.
Estos efectos parecen estar relacionados con la sensibilidad individual y aparecen más frecuentemente tras una hora de la toma del medicamento si el paciente no se va a la cama o no se duerme inmediatamente.

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio inferior.

Trastornos del sistema inmunológico:
No conocida: edema angioneurótico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Poco frecuentes: trastornos del apetito.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: alucinaciones(3), agitación(3), pesadillas(3), depresión(2)
Poco frecuentes: Estado de confusión, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.
Raras: trastorno de la libido
Muy raras: delirio, dependencia psicológica, el uso (incluso a dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: la interrupción del tratamiento puede provocar fenómenos de abstinencia o rebote.
Frecuencia no conocida: abuso(4), reacciones paradójicas a medicamentos(3), comportamiento anormal(3), psicosis(3), delirio
La mayoría de estas reacciones adversas psiquiátricas están relacionadas con reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: somnolencia, adormecimiento durante el día siguiente, insensibilidad emocional, reducción del estado de alerta, cefalea, mareo, ataxia, insomnio exacerbado, trastorno cognitivo(1),amnesia(1).
Poco frecuentes: parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.
Frecuencia no conocida: nivel deprimido de la conciencia.

Trastornos oculares:
Poco frecuentes: visión doble (diplopía), visión borrosa.
Muy raros: problemas visuales.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos:
Muy raros: depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: enzimas hepáticas elevadas.
Raras: daño hepatocelular, colestásico o formas mixtas.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis
Raras: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuentes: dolor de espalda
Poco frecuentes: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello y debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: fatiga.
Raras: alteración de la marcha
Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando el zolpidem tartrato no se tomó según la recomendación de la prescripción).

(1)Amnesia: La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas, cuyo riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede estar asociada con un comportamiento inapropiado.

(2) Depresión: La depresión preexistente puede desenmascararse con el uso de benzodiacepinas o sustancias similares a las benzodiacepinas.

(3) Reacciones psiquiátricas y "paradójicas: Cuando se utilizan las benzodiacepinas o sustancias similares a las benzodiacepinas, pueden producirse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadilla, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser bastante graves. La probabilidad de estas reacciones es mayor en niños y ancianos.

(4)Dependencia: El uso (incluso en dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: suspender el tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o "rebote". La dependencia psicológica también es posible. Se ha reportado abuso en drogadictos que son adictos a varias drogas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

General:
Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

A continuación se presenta la información general acerca de los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos, que el médico prescriptor debe tener en cuenta.

Tolerancia:
Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y compuestos similares.

Dependencia:
El uso de zolpidem puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol, sustancias o drogas. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando reciban benzodiazepinas o compuestos similares.
Si se desarrolla dependencia física, la interrupción repentina del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad.
En casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al sonido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote:
Después de la finalización del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia temporales (fenómenos de rebote), por lo que los síntomas que llevaron al tratamiento con zolpidem pueden reaparecer de forma intensificada. Esto puede ir acompañado de cambios de humor, ansiedad e intranquilidad.
Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.
Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y compuestos similares, con corta duración de acción, los fenómenos de retirada pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta.
Dado que es más probable que se desarrolle el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote después de una interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda terminar el tratamiento reduciendo gradualmente la dosis.

Sonambulismo y comportamientos asociados:
Según referencia bibliográfica, se han notificado comportamientos de sueño complejos, incluido el sonambulismo y otros comportamientos asociados, como "conducir dormido", preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos acontecimientos, en pacientes que habían tomado Zolpidem y no estaban completamente despiertos. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o en usos posteriores de Zolpidem. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de zolpidem en dosis que exceden la dosis máxima recomendada. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla un comportamiento de sueño inusual, debido al riesgo para el paciente y para los demás.

Efecto depresor y desajuste psicomotor por efecto residual del día siguiente:
Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej. Benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar Zolpidem con otros hipnóticos/sedantes para dormir o en medio de la noche.
El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer.
Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de esta alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar máquinas y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.

Duración del tratamiento:
La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible , pero no debe exceder 4 semanas incluyendo el periodo de retirada gradual de la medicación. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.
Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada.

Amnesia:
Los hipnóticos/sedantes como el zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada (faltas de memoria durante un cierto período de tiempo), especialmente durante las primeras horas después de la administración. Para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 8 horas.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:
En el uso de benzodiazepinas y compuestos similares pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento inadecuado, aumento del insomnio, delirio y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más probables en pacientes de edad avanzada.

Riesgo de la administración concomitante con opioides:
El uso concomitante de zolpidem y opioides puede dar lugar a sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe monotorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno (cuando aplique) para que conozcan estos síntomas.

Lesiones graves:
El uso de zolpidem puede causar caídas que pueden provocar lesiones graves. Posiblemente la caída se deba a reacciones adversas del zolpidem como ataxia, debilidad muscular, mareos, somnolencia y fatiga. El riesgo de caídas es mayor en pacientes de edad avanzada y si se utiliza una dosis superior a la recomendada.

Pacientes con síndrome de QT largo:
Según referencias bibliográficas, un estudio electrofisiológico cardiaco in vitro mostró que bajo condiciones

experimentales utilizando concentraciones muy altas y células madre pluripotentes, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas con hERG. Se desconoce la consecuencia potencial en pacientes con el síndrome QT largo congénito. Como precaución, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con zolpidem en los pacientes con síndrome QT largo congénito conocido.

Grupos especiales de pacientes:
Pacientes de edad avanzada o debilitados:
Deben recibir una dosis más baja: véase dosis recomendada.
Debido a la acción miorrelajante hay un riesgo de caídas, y por lo tanto daño sobre todo en pacientes de edad avanzada al levantarse por la noche

Insuficiencia renal:
Aunque no sea necesario un ajuste de la dosis, deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia respiratoria crónica:
Se debe observar cierta precaución cuando se prescriba zolpidem ya que se ha observado que las benzodiazepinas dificultan la función respiratoria. Se debe tener en consideración que la ansiedad o la agitación están descritos como signos de una insuficiencia respiratoria descompensada.

Enfermedades psicóticas:
Las benzodiazepinas y compuestos similares no están recomendados para el tratamiento de base.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, se deben respetar las recomendaciones de dosis.
zolpidem está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido al riesgo de encefalopatía.

Depresión y suicidio:
Según referencias bibliográficas, algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de las ideas suicidas, intentos de suicidio y suicidio en pacientes con o sin depresión, y tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo Zolpidem. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Según referencias bibliográficas, el uso concomitante de ISRS no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante. Al igual que con otros medicamentos hipnóticos/sedantes, zolpidem se debe administrar con precaución en pacientes que presenten síntomas de depresión. Las tendencias suicidas pueden estar presentes. Dada la posibilidad de sobredosis intencionada por parte de estos pacientes, se les debe proporcionar la mínima cantidad posible del medicamento.

La depresión preexistente se puede desenmascarar durante el uso de hipnóticos/sedantes como zolpidem. Dado que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, se debe volver a evaluar al paciente si el insomnio persiste.

Al igual que con otros hipnóticos/sedantes, zolpidem no se debe utilizar sin el tratamiento adecuado para la depresión existente o la ansiedad acompañada de depresión (podría provocar el suicidio en este tipo de pacientes).

Antecedentes de abuso de alcohol o drogas:
Las benzodiazepinas y compuestos similares deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Éstos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban zolpidem ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

Somno ® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Somno ®contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Somno ® comprimidos recubiertos 5 mg contiene colorante FD&C amarillo #5. Puede provocar reacciones de tipo alérgico.
Somno ® comprimidos recubiertos 10 mg contiene colorantes FD&C amarillo #5 y FD&C amarillo #6. Pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Zolpidem tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Se debe advertir a los conductores de vehículos y operarios de maquinaria que, tal y como sucede con otros hipnóticos, puede existir un riesgo de aletargamiento, prolongación del tiempo de reacción, mareo, somnolencia, visión borrosa/doble, disminución de la capacidad de alerta y alteración de la capacidad para conducir a la mañana siguiente del tratamiento. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda un periodo de reposo de al menos 8 horas entre la administración de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o cualquier trabajo que se realice en altura.
Según referencias bibliográficas, se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como «conducción en estado somnoliento» en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de Zolpidem.

Además, la combinación de zolpidem con alcohol u otros depresores del SNC aumenta el riesgo de que se manifiesten estos efectos. Se debe advertir a los pacientes de que no deben beber alcohol ni otras sustancias psicoactivas bajo ninguna circunstancia mientras estén en tratamiento con zolpidem.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil:
Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Embarazo:
No hay datos o estos son limitados sobre el uso de zolpidem en mujeres embarazadas.
Zolpidem atraviesa la placenta.
Según producto referente, los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.
Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios cohortes (más de 1000 desenlaces del embarazo) para benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, algunos estudios caso-control, notificaron un aumento de la incidencia de labio leporino y de paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.
Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. a administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación (“síndrome hipotónico del recién nacido”), y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.
Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o compuestos similares de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el período postnatal.

Lactancia:
Zolpidem pasa en cantidades mínimas a la leche materna. Por lo tanto, zolpidem no debe administrarse a las madres durante la lactancia, ya que no se han estudiado los efectos en el recién nacido.
No se recomienda el uso de zolpidem durante el embarazo especialmente en el primer trimestre.

Fertilidad:
No hay datos sobre la fertilidad para zolpidem.

Interacciones:

Alcohol:
No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con zolpidem. El efecto sedante puede potenciarse cuando

se administra el producto en combinación con el alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Depresores del sistema nervioso central:
Puede potenciarse el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, relajantes musculares, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos sedantes. Por consiguiente, el uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y la alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir. Asimismo, se han notificado casos aislados de alucinaciones visuales en pacientes tratados con zolpidem junto con antidepresivos, incluidos bupropión, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

La administración concomitante de fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

En el caso de analgésicos narcóticos se podría producir también un incremento de la euforia que conduce a un aumento de la dependencia psicológica.

Inductores e inhibidores del CYP450:
zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2.
Los inductores de la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, Hierba de San Juan) pueden reducir el efecto hipnótico de zolpidem. La administración conjunta con la Hierba de San Juan puede reducir las concentraciones sanguíneas de zolpidem no se recomienda la administración concomitante.
Los compuestos que inhiben los enzimas hepáticos (en particular el CYP3A), pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y potenciar la actividad de zolpidem. Sin embargo, cuando zolpidem se administra con itraconazol (inhibidor del CYP3A), los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no son significativamente diferentes. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos.

Según referencias bibliográficas, la administración concomitante de zolpidem y ketoconazol, que es un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de zolpidem. La exposición total de zolpidem aumentó en un 83 % y el aclaramiento oral aparente disminuyó. No es necesario realizar un ajuste de dosis de rutina, pero el paciente debe estar informado sobre el aumento potencial en el efecto sedante cuando se utilizan de forma concomitante ketoconazol y zolpidem. Se puede considerar una reducción de la dosis de zolpidem cuando se introduce un tratamiento con ketoconazol.
La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

Otros medicamentos:
Cuando se administró zolpidem con warfarina, haloperidol, clorpromazina, digoxina o ranitidina, no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas.

Sobredosificación:

Signos y síntomas:
Las intoxicaciones con hipnóticos/sedantes se suelen caracterizar, dependiendo de la dosis ingerida, por diferentes etapas de depresión central, asociadas con somnolencia, letargo y confusión mental hasta la inconsciencia, depresión circulatoria y respiratoria central y coma. Otros síntomas pueden ser visión borrosa, trastornos del habla, distonía, ataxia y debilidad muscular, así como “reacciones paradójicas” (inquietud, alucinaciones).
En casos de sobredosis con Zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluido el alcohol), el deterioro de la conciencia ha variado desde somnolencia hasta coma leve, y se han notificado síntomas graves, incluso desenlaces mortales.

Tratamiento:
Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando proceda debe realizarse un lavado gástrico inmediato. Si fuera necesario deberían administrarse fluidos intravenosos. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe considerarse la

monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular. Debe evitarse el empleo de sedantes, incluso si se produce excitación.
Cuando se observen síntomas graves puede considerarse la utilización de flumazenilo.
La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). En el tratamiento de la sobredosis de cualquier medicamento, se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.
La hemodiálisis y la diuresis inducida no son medidas eficaces debido al elevado volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas de zolpidem. Los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis terapéuticas han demostrado que zolpidem no es dializable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

SOMNO XR

Hipnótico no benzodiazepínico



Bibliografia:

Folleto Producto Zolpidem CR, publicado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Revisión febrero 2022.

Descripcion:

SOMNO XR contiene zolpidem, un hipnótico no benzodiazepínico.

Composición:

Cada comprimido recubierto bicapa de liberación:
Zolpidem Tartrato 12,5 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

Presentaciones:

Estuche con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Zolpidem interactúa con el complejo de receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. En contraste con las benzodiazepinas, que no se unen selectivamente y activan todos los subtipos del receptor de BZ, Zolpidem in vitro se une al receptor BZ, preferentemente con una relación de alta afinidad de las subunidades a1/a5. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor BZ, no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa de los efectos miorrelajantes y anticonvulsivantes en estudios con animales, así como la preservación del sueño profundo (fases 3 y 4) en estudios en humanos de Zolpidem Tartrato a dosis hipnóticas.

Propiedades farmacodinámicas
Código ATC: N05CF02
Zolpidem se une a los receptores GABA A con mayor afinidad por la subunidad 1 en relación con los receptores que contienen las subunidades 2 y 3. Zolpidem no tiene una afinidad de unión apreciable por la subunidad 5 que contiene los receptores GABA A. Este perfil de unión puede explicar la ausencia relativa de efectos miorrelajantes en estudios con animales. Zolpidem no tiene afinidad de unión apreciable por dopaminérgico D2, serotoninérgico 5HT2, receptores adrenérgicos, histaminérgicos o muscarínicos.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Zolpidem Tartrato de liberación prolongada exhibe características de absorción bifásica, que resulta en una rápida absorción inicial desde el tracto gastrointestinal similar al Zolpidem Tartrato de liberación inmediata, por

tanto, proporciona concentraciones plasmáticas extendidas tras tres horas después de la administración.

Distribución:
Se encontró que la unión a proteínas totales era del 92,5 ± 0,1 % y se mantuvo constante, independientemente de la concentración entre 40 y 790 ng/mL.

Metabolismo:
Zolpidem se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por excreción renal.

Excreción:
Cuando Zolpidem Tartrato de liberación prolongada se administró en una dosis única de 12,5 mg a varones adultos sanos, la vida media de eliminación de Zolpidem fue de 2,8 horas (rango: 1,62 a 4,05 h). Un estudio del efecto de los alimentos comparó la farmacocinética de Zolpidem Tartrato de liberación prolongada 12,5 mg cuando se administra en ayunas o dentro de 30 minutos a individuos sanos después de una comida. Los resultados demostraron que, con los alimentos, la media de AUC y Cmáx se redujo en 23% y 30%, respectivamente, mientras que el Tmáx medio se incrementó de 2 horas a 4 horas. La vida media no se modificó. Estos resultados sugieren que, para conciliar el sueño más rápido, SOMNO® XR no debe ser administrado con o inmediatamente después de una comida.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes geriátricos:
La dosis de SOMNO® XR en pacientes ancianos es de 6,25 mg para minimizar los efectos adversos relacionados con el rendimiento cognitivo y/o dificultad motora y sensibilidad inusual al uso de sedantes/hipnóticos drogas.

Insuficiencia hepática:
No se han llevado a cabo estudios en pacientes con daño hepático con Zolpidem de liberación prolongada.
La administración de dosis de Zolpidem de liberación inmediata a pacientes con insuficiencia hepática crónica originó concentraciones plasmáticas y áreas bajo la curva dos y cinco veces, respectivamente, lo observado en pacientes sanos. El tiempo de vida media en estos pacientes también se vio incrementado. En consecuencia, la dosis debiera ser modificada en los pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro renal:
No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro renal con Zolpidem de liberación prolongada. La farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal (CICr = 6,5 ± 1,5 ml/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la Cmáx, Tmáx, tiempo de vida media y área bajo la curva. Zolpidem no es hemodializable. No se observó acumulación del medicamento. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada. Sin embargo, como precaución general, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados.
Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

Indicaciones:

SOMNO® XR está indicado para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para conciliar el sueño y/o el mantenimiento del sueño (medido como despertares luego de conciliado el sueño), para una terapia de 2 a 3 semanas.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Posología:
La dosis de SOMNO® XR debe ser individualizada. Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente. La dosis inicial recomendada para Zolpidem de liberación prolongada, tanto en hombres como mujeres, es de 6,25 mg tomado sólo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse. La dosis total de Zolpidem liberación prolongada no debe exceder 12,5 mg, una

vez al día antes de dormir. SOMNO® XR comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no se deben dividir, aplastar o masticar. El efecto de SOMNO® XR puede ser retrasado o disminuido por la ingestión con o inmediatamente después de una comida.

Poblaciones especiales:
Debido a que los pacientes ancianos o debilitados o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, en ellos debe preferirse el uso de la formulación inmediata o convencional.

Niños: En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Uso con depresores del SNC: puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando SOMNO® XR, se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.

Se debe aconsejar a los pacientes no tomar SOMNO® XR cuando se bebe alcohol.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de zolpidem de liberación prolongada y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres (3) semanas. Si la extensión de este periodo fuese necesaria, se debe reevaluar la condición del paciente.

Forma de administración
Vía oral.
El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

Contraindicaciones:

- SOMNO® XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Zolpidem Tartrato o a cualquiera de los componentes inactivos en la formulación.
- Se han observado reacciones de anafilaxias y angioedema.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y 80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2, 9 y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 12,5 mg/día (10 mg de zolpidem base) basado en mg/m2. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 4, 18 y 80 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m2. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a medianas y altas dosis.

Mutagénesis:
Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

Deterioro de la fertilidad:
La administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 4, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 20 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente.
- Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves.
- Pensamientos anormales y cambios en el comportamiento.
- Efectos de abstinencia.

Relación de dosis para reacciones adversas:
Según referencia bibliográfica, existe evidencia de ensayos de comparación de dosis que sugiere una relación de dosis para muchas de las reacciones adversas asociadas con el uso de zolpidem, particularmente para ciertos eventos adversos del SNC y gastrointestinales.

Los eventos adversos se clasifican además dentro de categorías de sistemas corporales y se enumeran en orden decreciente de frecuencia usando las siguientes definiciones: los eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; Los eventos adversos poco frecuentes son los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; Los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1,000 pacientes.

Sistema nervioso autónomo: Frecuente: boca seca. Infrecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope. Raros: acomodación anormal, saliva alterada, enrojecimiento, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de saliva, tenesmo.

Cuerpo en su conjunto: Frecuentes: astenia. Infrecuentes: dolor torácico, edema, caídas, fiebre, malestar general, traumatismos. Raros: reacción alérgica, agravamiento de la alergia, shock anafiláctico, edema facial, sofocos, aumento de la VSG, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Sistema cardiovascular: Infrecuentes: trastorno cerebrovascular, hipertensión, taquicardia. Raros: angina de pecho, arritmia, arteritis, insuficiencia circulatoria, extrasístoles, hipertensión agravada, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, venas varicosas, taquicardia ventricular.

Sistema nervioso central y periférico: Frecuentes: ataxia, confusión, somnolencia, sensación de estar drogado, euforia, insomnio, letargo, aturdimiento, vértigo. Infrecuentes: agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusión, calambres en las piernas, migraña, nerviosismo, parestesia, sueño (después de la dosificación diurna), trastorno del habla, estupor, temblor. Raros: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipocinesia, hipotonía, histeria, sensación de embriaguez, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuentes: diarrea, dispepsia, hipo. Infrecuentes: anorexia, estreñimiento, disfagia, flatulencia, gastroenteritis. Raros: enteritis, eructos, esofagoespasmo, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático: Raros: anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico: Infrecuente: infección. Raros: absceso herpes simplex herpes zoster, otitis externa, otitis media.

Hígado y sistema biliar: Infrecuentes: función hepática anormal, aumento de SGPT. Extraño: bilirrubinemia, aumento de SGOT.

Metabólicas y nutricionales: Infrecuentes: hiperglucemia, sed. Raros: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Sistema musculoesquelético: Infrecuentes: artritis. Raros: artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

Sistema reproductivo: Infrecuentes: trastorno menstrual, vaginitis. Raros: fibroadenosis mamaria, neoplasia mamaria, dolor mamario.

Sistema respiratorio: Frecuentes: sinusitis. Infrecuentes: bronquitis, tos, disnea. Extraño: broncoespasmo, depresión respiratoria, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Piel y apéndices: Infrecuentes: prurito. Raros: acné, erupción ampollosa, dermatitis, furunculosis, inflamación en el lugar de la inyección, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

Sentidos especiales: Frecuentes: diplopía, visión anormal. Infrecuentes: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, alteración del gusto, tinnitus. Raros: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Sistema urogenital: Frecuentes: infección del tracto urinario. Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria. Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, micción frecuente, nicturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

Precauciones y Advertencias:

Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

Comportamientos complejos del sueño:
Comportamientos de sueño complejos, que incluyen caminar dormido, conducir dormido y participar en otras actividades mientras no está completamente despierto, pueden ocurrir después del primer uso de SOMNO® XR o de cualquier otro posterior. Los pacientes pueden lesionarse gravemente o lesionar a otros durante conductas de sueño complejas. Tales lesiones pueden resultar en un desenlace fatal. También se han informado otros comportamientos complejos del sueño (p. ej., preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales). Los pacientes generalmente no recuerdan estos eventos.

Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente:
Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar zolpidem con otros hipnótico/sedantes para dormir o en medio de la noche.
El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer.
Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de estar alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar maquinarias y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.
El riesgo de deterioro psicomotor al día siguiente aumenta si se toma SOMNO® XR con menos de una noche completa de sueño restante (7 a 8 horas); si se toma una dosis superior a la recomendada; si se coadministra con otros depresores del SNC o alcohol; o coadministrado con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de zolpidem. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni realicen otras actividades que requieran un estado de alerta mental completo si se toma SOMNO® XR en estas circunstancias.
Se debe advertir a los conductores de vehículos y operadores de máquinas que, al igual que con otros hipnóticos, puede haber un posible riesgo de reacciones adversas que incluyen somnolencia, tiempo de reacción prolongado, mareos, somnolencia, visión borrosa/doble, estado de alerta reducido y dificultad para conducir la mañana después de la terapia. Para minimizar este riesgo se recomienda una noche completa de sueño (7-8 horas).
Debido a que SOMNO® XR puede causar somnolencia y disminución del nivel de conciencia, los pacientes, en particular los ancianos, tienen un mayor riesgo de caídas.

Necesidad de evaluar diagnósticos comórbidos:
Debido a que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación inicial de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solo después de una evaluación cuidadosa del paciente. La

falta de remisión del insomnio después de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe evaluarse. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevas anomalías del pensamiento o del comportamiento pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Dichos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos, incluido el zolpidem.

Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves:
Según referencia bibliográfica, se han notificado casos de angioedema que afectan a la lengua, la glotis o la laringe en pacientes después de tomar la primera dosis o dosis posteriores de sedantes-hipnóticos, incluido zolpidem. Algunos pacientes han presentado síntomas adicionales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en elservicio de urgencias. Si el angioedema afecta a la garganta, la glotis o la laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias y ser mortal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con zolpidem no deben volver a ser tratados con el medicamento.

Pensamientos anormales y cambios de comportamiento:
Se han reportado pensamientos anormales y/o cambios en el comportamiento de los pacientes tras el uso de sedantes/hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden estar caracterizados por disminución e las inhibiciones en el SNC (por ejemplo, agresividad y extroversión), similares a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC. Se han reportado alucinaciones visuales y auditivas así como comportamiento bizarro, agitación y despersonalización.

Uso en pacientes con depresión:
Como pasa con otros medicamentos sedantes-hipnóticos, zolpidem de liberación prolongada se debe administrar con precaución en pacientes con signos o síntomas de depresión. Según referencia bibliográfica, en pacientes principalmente deprimidos tratados con sedantes-hipnóticos, se ha informado empeoramiento de la depresión y pensamientos y acciones suicidas (incluidos los suicidios consumados). Estos pacientes pueden tener tendencias suicidas y pueden ser necesarias medidas de protección. La sobredosis intencional es más común en este grupo de pacientes; por lo tanto, se debe prescribir al paciente el menor número posible de tabletas en cualquier momento.

Depresión respiratoria:
Aunque no hay evidencia defectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, se observó una reducción en el índice de excitación total, junto con una reducción en la saturación de oxígeno más baja, y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño de leve a moderada cuando se trataron con zolpidem de liberación prolongada. Se debe considerar el riesgo de depresión respiratoria antes de prescribir zolpidem de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia respiratoria, incluida la apnea del sueño y la miastenia grave, o con el uso concomitante de opioides.

Precipitación de encefalopatía hepática:
Los fármacos que afectan a los receptores GABA, como el tartrato de zolpidem, se han asociado con la precipitación de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática. Además, los pacientes con insuficiencia hepática no eliminan tartrato de zolpidem tan rápidamente como los pacientes con función hepática normal. Evite el uso de SOMNO® XR en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede contribuir a la encefalopatía.

Advertencia de excipientes:
SOMNO XR® contiene lactosa, si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso pediátrico:
No se recomienda el uso de SOMNO® XR en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.
Según producto referente, en un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio asociado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), una solución oral de tartrato de zolpidem en dosis de 0,25 mg/kg a la hora de acostarse no disminuyó la latencia del sueño en comparación con el placebo. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso comprendieron las reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentes (>5 %) observadas con zolpidem frente a placebo e

incluyeron mareos (23,5 % frente a 1,5 %), dolor de cabeza (12,5 % frente a 9,2 %) y alucinaciones en el 7 % de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo informó alucinaciones. Diez pacientes con zolpidem (7,4%) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS
Abuso:
El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia. El abuso se caracteriza por el uso indebido de la droga con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a una droga induce cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos de la droga con el tiempo. La tolerancia puede ocurrir tanto para los efectos deseados como para los no deseados de las drogas y puede desarrollarse a diferentes velocidades para diferentes efectos.

La adicción es una enfermedad neurobiológica primaria, crónica, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: deterioro del control sobre el uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y ansia. La adicción a las drogas es una enfermedad tratable, utilizando un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común.
Según referencia bibliográfica, los estudios sobre el potencial de abuso en exdrogadictos encontraron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de tartrato de zolpidem eran similares, pero no idénticos, a los de 20 mg de diazepam, mientras que los efectos de 10 mg de tartrato de zolpidem eran difíciles de distinguir del placebo.
Debido a que las personas con antecedentes de adicción o abuso de drogas o alcohol corren un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción al zolpidem, deben ser monitoreadas cuidadosamente cuando reciban zolpidem o cualquier otro hipnótico.

Dependencia:
El uso de SOMNO® XR puede conducir al desarrollo de dependencia física y/o psicológica. Este riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. SOMNO® XR debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o pasado de alcohol o drogas.
La dependencia física es un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico que puede producirse por cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel sanguíneo del fármaco y/o administración de un antagonista.
Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de una interrupción abrupta. Estos síntomas van desde una disforia leve e insomnio hasta un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores, convulsiones y delirio.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C
Zolpidem de liberación prolongada debería utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Resumen de riesgos:
Según producto referente, se ha informado que los recién nacidos de madres que usan zolpidem al final del tercer trimestre del embarazo experimentan síntomas de depresión respiratoria y sedación. Los datos publicados sobre el uso de zolpidem durante el embarazo no han informado una asociación clara con zolpidem y defectos congénitos importantes.
Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones clínicas:
Reacciones adversas fetales/neonatales
Zolpidem atraviesa la placenta y puede producir depresión respiratoria y sedación en los recién nacidos.
Supervise a los recién nacidos expuestos a Zolpidemdurante el embarazo y el trabajo de parto para detectar signos de exceso de sedación, hipotonía y depresión respiratoria y trátelos en consecuencia.

Datos:
Datos humanos:
Según referencia bibliográfica, los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de zolpidem durante el embarazo no informan una asociación clara con zolpidem y defectos de nacimiento importantes. Hay informes limitados de casos severos a moderados de depresión respiratoria que ocurrió después del nacimiento en recién nacidos cuyas madres habían tomado zolpidem durante el embarazo. Estos casos requirieron ventilación artificial o intubación intratraqueal. La mayoría de los recién nacidos se recuperaron en cuestión de horas a unas pocas semanas después del nacimiento una vez tratados.
Se ha demostrado que zolpidem atraviesa la placenta.

Datos de animales:
Según producto referente, la administración oral de zolpidem a ratas preñadas durante el período de organogénesis a los 4, 20 y 100 mg base/kg/día, que son aproximadamente 4, 20 y 100 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) en base a mg/m2área de superficie corporal, causó retraso en el desarrollo fetal (osificación esquelética fetal incompleta) en dosis tóxicas para la madre (ataxia) 20 y 100 veces la MRHD en mg/m2área superficial del cuerpo.
La administración oral de zolpidem a conejas preñadas durante el período de organogénesis a 1, 4 y 16 mg base/kg/día, que son aproximadamente 2, 8 y 30 veces la MRHD de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) según en mg/m32el área de superficie corporal causó muerte embriofetal y retraso en el desarrollo fetal (osificación esquelética fetal incompleta) en una dosis tóxica para la madre (disminución del aumento de peso corporal) 30 veces la MRHD basada en mg/m2área superficial del cuerpo.
La administración oral de zolpidem a ratas preñadas desde el día 15 de gestación hasta la lactancia a los 4, 20 y 100 mg base/kg/día, que son aproximadamente 4, 20 y 100 veces la MRHD de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) en base a mg/m2área de superficie corporal, retraso en el crecimiento de la descendencia y disminución de la supervivencia en dosis 20 y 100 veces, respectivamente, la MRHD basada en mg/m2área superficial del cuerpo.

Lactancia
Resumen de riesgos:
Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de zolpidem en la leche humana. Hay informes de exceso de sedación en lactantes expuestos a zolpidem a través de la leche materna. No hay información sobre los efectos de zolpidem en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de Zolpidemy cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado de Zolpidemo de la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas:
Los bebés expuestos a Zolpidem a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, hipotonía y depresión respiratoria. Una mujer que amamanta puede considerar interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante 23 horas (aproximadamente 5 semividas de eliminación) después de la administración de Zolpidem para minimizar la exposición al fármaco de un bebé amamantado.

Interacciones:

Fármacos activos en el SNC

Depresores del SNC:
La coadministración de zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC. El uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y el deterioro psicomotor, incluido el deterioro de la capacidad para conducir.

Alcohol:
Según referencia bibliográfica, se demostró un efecto adverso aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre el alcohol y el zolpidem oral.

Opioides:
El uso concomitante de SOMNO® XR con opioides puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Restringa la dosis y duración del uso concomitante de SOMNO® XR y los opioides.

Imipramina, Clorpromazina:
La imipramina en combinación con zolpidem según producto referente, no produjo ninguna interacción farmacocinética más que una Disminución del 20% en los niveles máximos de imipramina, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta. De manera similar, la clorpromazina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta y del rendimiento psicomotor.

Sertralina:
La administración concomitante de zolpidem y sertralina aumenta la exposición a zolpidem.

Fluoxetina:
Según referencia bibliográfica, después de dosis múltiples de tartrato de zolpidem y fluoxetina, se observó un aumento en la vida media de zolpidem (17%). No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

Medicamentos que afectan el metabolismo de los medicamentos a través del citocromo P450
Algunos compuestos conocidos por inducir o inhibir CYP3A pueden afectar la exposición a zolpidem. Se desconoce el efecto de los fármacos que inducen o inhiben otras enzimas P450 sobre la exposición a zolpidem.

Inductores CYP3A4:
Rifampicina:
La rifampicina, un inductor de CYP3A4, redujo significativamente la exposición y los efectos farmacodinámicos de zolpidem. El uso de rifampicina en combinación con zolpidem puede disminuir la eficacia de zolpidem y no se recomienda.
Hierba de San Juan:
El uso de la hierba de San Juan, un inductor de CYP3A4, en combinación con zolpidem puede disminuir los niveles sanguíneos de zolpidem y no se recomienda.

CYP3Inhibidores A4:
Ketoconazol
El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la exposición y los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se debe considerar el uso de una dosis más baja de zolpidem cuando se administran juntos un inhibidor potente de CYP3A4 y zolpidem.

Sobredosificación:

SOBREDOSIS
Signos y síntomas:
Según producto referente, la sobredosis con tartrato de zolpidem solo o en combinación con agentes depresores del SNC, tiene como consecuencia alteraciones de la conciencia que van desde somnolencia hasta coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio y desenlaces mortales.

Tratamiento recomendado:
Se deben usar medidas generales sintomáticas y de apoyo junto con lavado gástrico inmediato cuando sea apropiado. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. Según referencia bibliográfica, demuestra que el efecto hipnótico sedante de zolpidem se reduce con flumazenil y, por lo tanto, puede ser útil; sin embargo, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Al igual que en todos los casos de sobredosis de drogas, se debe monitorear la respiración, el pulso, la presión arterial y otros signos apropiados y se deben emplear medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben controlarse y tratarse mediante una intervención médica adecuada.

Los fármacos sedantes deben suspenderse después de una sobredosis de zolpidem, incluso si se produce excitación. No se ha determinado el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis, aunque, según producto referente, los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis

terapéuticas han demostrado que el zolpidem no es dializable.

Al igual que con el manejo de toda sobredosis, se debe considerar la posibilidad de ingestión de múltiples fármacos. Es posible que el médico desee considerar ponerse en contacto con un centro de control de envenenamiento para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis de productos hipnóticos.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

SUMAVAL

Agente antineoplásico



Bibliografia:

Folleto de Información al Profesional de Sunitinib cápsulas publicado por el Instituto de Salud Pública (ISP) [en línea] https://www.ispch.cl/sites/default/files/sutent_125mg.pdf
Revisión 26-04-2021

Ficha técnica Sunitinib cápsulas publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347001/FT_06347001.html Revisión 26-04-2021

Descripcion:

SUMAVAL contiene sunitinib, un antineoplásico

Composición:

Cada cápsula de SUMAVAL 12,5 mg contiene:
Sunitinib (como malato) 12,5 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula de SUMAVAL 25 mg contiene:
Sunitinib (como malato) 25 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula de SUMAVAL 50 mg contiene:
Sunitinib (como malato) 50 mg
Excipientes c.s.

BIOEQUIVALENCIA: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Presentaciones:

Envase de 28 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:
Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR y PDGFR), de los receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de

colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib.

Propiedades farmacocinéticas

En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la Cmax aumentan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su metabolito principal activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones de sunitinib y su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan entre los 10 y 14 días. En el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo son de 62,9-101 ng/ml, que son las concentraciones diana calculadas en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación del receptor in vitro y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral in vivo. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total. El metabolito activo principal supone del 23% al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la PK de sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados.

Absorción:
Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las Cmax en el momento en que se alcanza la concentración máxima entre 6 y 12 horas (Tmax) tras la administración. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de sunitinib.

Distribución:
In vitro, la unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos in vitro fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (Vd) para sunitinib fue elevado (2.230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos.

Interacciones metabólicas:
Los valores de Ki calculados in vitro para todas las isoformas del citocromo P450 (CYP) que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, de manera clínicamente relevante, de otros principios activos que se puedan metabolizar mediante estas enzimas.

Biotransformación:
Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, la isoforma del CYP, que origina su metabolito activo principal, desetil sunitinib, el cual es metabolizado aún más por el misma isoenzima. La co-administración de sunitinib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4, debe evitarse ya que se pueden alterar los niveles plasmáticos de sunitinib.

Eliminación:
Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del principio activo sin metabolizar y de sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron los metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general, no fueron encontrados en el plasma. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/h. Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y de su principal desetil metabolito activo son de aproximadamente 40-60 horas, y 80-110 horas, respectivamente.

Administración concomitante con medicamentos que son inhibidores de la PRCM:
In vitro, sunitinib es un sustrato del transportador de salida PRCM. En estudio la administración concomitante de gefitinib, un inhibidor de la PRCM, no dio lugar a un efecto clínicamente relevante en la Cmax ni en el AUC para sunitinib o el medicamento total (sunitinib + metabolito). Este estudio era un fase 1/2 multicéntrico y abierto que examinó la seguridad/tolerabilidad, la dosis máxima tolerada y la actividad antitumoral de sunitinib en combinación con gefitinib en sujetos con CCRM. Se evaluó la PK de gefitinib (250 mg al día) y sunitinib (37,5 mg [subgrupo 1, n = 4] o 50 mg [subgrupo 2, n = 7] al día en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso) como un objetivo secundario del estudio cuando se administraron de manera concomitante. Los cambios en los parámetros PK de sunitinib no tuvieron ninguna importancia clínica ni tampoco indicaron interacciones medicamentosas; sin embargo, considerando el número relativamente bajo de sujetos (es decir, N = 7+4) y la variabilidad de moderada a alta entre pacientes en los parámetros farmacocinéticos, se debe tener precaución al interpretar los hallazgos PK de las interacciones medicamentosas de este estudio.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:
Sunitinib y su principal metabolito son metabolizados mayoritariamente en el hígado. La exposición sistémica tras una dosis única de sunitinib fue similar en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B) en comparación con sujetos con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). En los ensayos en pacientes oncológicos se excluyeron los pacientes con ALT o AST >2,5 x ULN (Por Encima del Límite Normal) o >5,0 x ULN si era debido a metástasis hepática.

Insuficiencia renal:
Los análisis PK poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no fue afectado por el aclaramiento de creatinina (CLcr) dentro del rango evaluado (42-347 ml/ min.). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de sunitinib fue similar entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) y sujetos con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Aunque sunitinib y su metabolito principal no se eliminaron mediante hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47% inferiores para sunitinib y un 31% para su metabolito principal en comparación con sujetos con una función renal normal.

Peso, estado de salud:
Los análisis PK poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala del estado de salud ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Sexo:
Los datos disponibles indican que las mujeres podrían tener un aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) alrededor del 30% más bajo que los varones: sin embargo, esta diferencia no requiere ajustes de dosis.

Población pediátrica:
La experiencia en el uso de sunitinib en pacientes pediátricos es limitada. Se realizaron análisis de PK poblacional de una serie de datos combinados de pacientes adultos con GIST y tumores sólidos, así como de pacientes pediátricos con tumores sólidos. Se realizaron análisis por modelización escalonados de covariables para estudiar el efecto de la edad y el tamaño corporal (peso corporal total o superficie corporal), así como de otras covariables sobre parámetros PK clave para sunitinib y su metabolito activo. De las covariables asociadas a la edad y el tamaño corporal estudiadas, la edad fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente de sunitinib (cuanto menor es la edad del paciente pediátrico, menor es el aclaramiento aparente). De manera similar, la superficie corporal fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente del metabolito activo (cuanto menor es la superficie corporal, menor es el aclaramiento aparente).

Además, según un análisis PK poblacional integrado de los datos agrupados de los 3 estudios pediátricos (2 estudios pediátricos de tumores sólidos y 1 estudio pediátrico de GIST; edades: de 6 a 11 y de 12 a 17 años), el área de la superficie corporal (ASC) basal fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente de sunitinib y su metabolito activo. Según este análisis, se espera que una dosis de aproximadamente 20 mg/m2 diarios en pacientes pediátricos, con valores de ASC entre 1,10 y 1,87 m2, proporcione exposiciones plasmáticas de sunitinib y su metabolito activo comparables (entre el 75 y el 125% del AUC) a las de los adultos con GIST tratados con 50 mg diarios de sunitinib en el régimen 4/2 (AUC de 1233 ng.hr/ml). En los estudios pediátricos, la dosis inicial de sunitinib fue de 15 mg/m2, que en los pacientes pediátricos con GIST aumentó a 22,5 mg/m2 y, posteriormente, a 30 mg/m2 (sin exceder la dosis total de 50 mg/día) según la seguridad/tolerabilidad del paciente individual. Además, según las publicaciones sobre pacientes pediátricos con GIST, la dosis inicial calculada osciló entre 16,6 mg/m2 y 36 mg/m2, aumentada hasta dosis tan altas como 40,4 mg/m2 (sin exceder la dosis total de 50 mg/día).

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

En estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano diana en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos); la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguido de fibrosis en ratas); el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfoide del timo, del bazo y del nódulo linfático); el páncreas exocrino (degranulación de la célula acinar con necrosis de célula única); las glándulas salivares (hipertrofia acinar); la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento); el útero (atrofia); y los ovarios (desarrollo folicular disminuido). Todos estos hallazgos se produjeron a niveles de exposición

plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluido: prolongación del intervalo QTc, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto gastrointestinal y en la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la hipófisis anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad:
Se valoró el potencial genotóxico de sunitinib in vitro e in vivo. Sunitinib no fue mutagénico en bacterias a las que se produjo una activación metabólica mediante hígado de rata. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en las células linfocíticas de sangre periférica humana in vitro. Se observó poliploidia (aberraciones cromosómicas numéricas) en los linfocitos de sangre periférica humana in vitro, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. Sunitinib no fue clastogénico en médula ósea de ratas in vivo. No se evaluó el potencial genotóxico del metabolito activo principal.

Carcinogenicidad:
En un estudio de búsqueda de rango de dosis con alimentación forzada oral de 1 mes de duración (0, 10, 25, 75, o 200 mg/kg/día) y una ADC en ratones transgénicos rasH2, a la dosis más alta estudiada (200 mg/kg/día) se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno. Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación forzada oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día), con administración diaria en ratones transgénicos rasH2. Fueron observados carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de ≥ 25 mg/kg/día tras 1- ó 6-meses de duración (≥ 7,3 veces el área bajo la curva (AUC) en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada [DDR]).

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración (0, 0.33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguido de un periodo de 7 días sin dosificación, dio lugar a incrementos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula adrenal de ratas macho a las que se les administró 3 mg/kg/día tras más de 1 año de dosificación (≥ 7,8 veces el AUC en pacientes a los que se les administra la DDR). Se observó carcinoma de glándulas de Brunner en el duodeno a ≥ 1 mg/kg/día en las hembras y a 3 mg/kg/día en los machos, mientras que la hiperplasia de las células de la mucosa resultó evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en los machos, lo cual sucedió a ≥ 0,9, 7,8 y 7,8 veces el AUC de pacientes a los que se les administró la DDR, respectivamente. No está clara la relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad de ratones (transgénicos rasH2) y ratas en tratamiento con sunitinib.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo:
No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 25 veces la exposición sistémica en humanos.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de reabsorciones embrionarias, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, el descenso en el peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos se debió a un aumento en el número de reabsorciones embrionarias, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces la exposición sistémica en humanos. El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a ≥5 mg/kg/día consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces la exposición sistémica en humanos.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas preñadas. La ganancia de peso maternal se redujo durante la gestación y la lactancia a > 1 mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva maternal a dosis hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada > 2,3 veces el AUC en pacientes a los que se les ha administrado la DDR). Se observaron disminuciones en el peso corporal de las crías durante los periodos pre-destete y post-destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada ≥ 0,9 veces el AUC en pacientes a los que se ha administrado la DDR).

Indicaciones:

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST):
Sunitinib está indicado en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en adultos después del fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. La experiencia con Sunitinib como tratamiento de primera línea es limitada.

Carcinoma metastásico de células renales (CMCR):
Sunitinib está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico avanzado de células renales (CMCR) en adultos.

Tumor pancreático neuroendrocrino (pNET):
Sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) bien diferenciados, no extraíbles por cirugía o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos.

Adyuvante en Carcinoma de Células Renales (CCR):
Sunitinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales (CCR) recurrente después de una nefrectomía.

Posología y Administración:

La terapia con sunitinib debería ser iniciada por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos.
Para el tratamiento de Carcinoma metastásico de células renales (CMCR) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST); la dosis recomendada de SUNITINIB, es de 50 mg tomada oralmente todos los días, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período sin tratamiento de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.
Para el tratamiento adyuvante de CCR, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg tomada oralmente una vez al día durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un periodo sin tratamiento de 2 semanas en un Régimen 4/2 durante nueve ciclos de 6 semanas.
Para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por día de manera continua, sin periodo de descanso programado.

Ajuste de dosis:

Seguridad y tolerabilidad
En el caso de GIST y CMCR, se pueden aplicar modificaciones de la dosis en incrementos de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.
Para el tratamiento adyuvante de CCR; la dosis se puede modificar en disminuciones de 12,5 mg, según la seguridad y tolerabilidad individual hasta una dosis mínima de 37,5 mg. La dosis máxima administrada en estudio con el medicamento referente de fase 3 adyuvante de CCR fue de 50 mg diarios.
En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.
Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4:
La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg

(hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.
La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.
Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de sunitinib en pacientes por debajo de 18 años. No hay información disponible. No hay uso relevante de sunitinib en niños desde el nacimiento a menos de 6 años para la indicación de tumor no extirpable y/o tumor del estroma gastrointestinal metastásico maligno después de la falla del tratamiento con imatinib mesilato debido a resistencia o intolerancia. No hay uso relacionado de sunitinib en población pediátrica en las indicaciones de carcinoma de células renales avanzado/metastático y tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados con progresión de la enfermedad. El uso de sunitinib en población pediátrica no está recomendada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):
Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos realizados en el medicamento referente tenían 65 o más años. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática:
No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal:
No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual del paciente.

Forma de administración:
Sunitinib se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.
Si el paciente olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Reacciones Adversas:

Los eventos adversos graves más importantes relacionados con sunitnib en el tratamiento de pacientes con tumores solidos fueron, embolismo pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensión.

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento de cualquier grado incluyeron: fatiga, trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel, eritrodisestesia palmoplantar, sequedad de la piel, cambios en el color de la piel, inflamación de mucosas, astenia, disgeusia, anorexia e hipertensión. Fatiga, hipertensión y neutropenia, fueron los eventos adversos más

comunes relacionados con el tratamiento, con una severidad más de grado 3, y lipasa aumentada fue el evento adverso más frecuente relacionado con el tratamiento con una gravedad máxima de grado 4 en pacientes con tumores sólidos.

La epitaxis fue la reacción hemorrágica adversa al medicamento más frecuente que se informo en aproximadamente la mitad de los sujetos con tumores solidos que experimentaron eventos hemorrágicos.

En estudios clínicos de sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebral. Además, ha habido informes muy poco frecuentes (<1%), algunos fatales, de sujetos que sufrieron convulsiones y posteriormente, evidencia radiológica de la presencia del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

Evento tromboembólico venoso (ETV)
En la fase de tratamiento doble ciego del estudio GIST con el medicamento de referencia, 7 pacientes (3%) recibiendo sunitinib y ninguno con placebo experimentaron ETV; 5 de los 7 fueron trombosis venosa profunda (TVP) grado 3, y 2 fueron grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes GIST descontinuaron el tratamiento luego de la primera observación de TVP. Trece sujetos (3%) recibiendo sunitinib para el tratamiento de CMCR no tratado previamente (naive) y 4 (2%) pacientes en los 2 estudios de CMCR refractario a citoquina reportaron ETV. Nueve de estos sujetos tuvieron TVP: 1 con grado 1, 2 con grado 2, 4 con grado 3, y 1 con grado 4. Un paciente con embolismo pulmonar en el estudio de CMCR refractario a citoquina experimento interrupción de dosis. En pacientes con tratamiento naive de CMCR recibiendo (FN- , ocurrieron 6 (2%) ETV; 1 (<1%) paciente experimento TVP grado 3 y 5 (1%) pacientes tuvieron embolismo pulmonar, todos grado 4.

Embolismo pulmonar fue reportado en aproximadamente 2,2% de los pacientes con tumores sólidos que recibían sunitinib. Ninguno de estos eventos resultó en pacientes descontinuando su tratamiento con sunitinib; sin embargo, en unos pocos casos ocurrió una reducción de dosis o retraso temporal del tratamiento. No hubo más eventos de embolismo pulmonar en estos pacientes al reanudar el tratamiento.

Seguridad a largo plazo en CCR
Se analizo la seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCR metastásico en 9 estudios clínicos completados que se llevaron a cabo en entornos de tratamientos de primera línea, resistentes a citocinas y resistentes a bevacizumab. El análisis incluyo a 5739 pacientes de los cuales 807 (14%) fueron tratados durante ≥2 años hasta 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se asocio con nuevos tipos ni agravamiento de eventos adversos relacionados con el tratamiento y salvo por hipotiroidismo, la toxicidad no fue acumulativa.

La categoría de reacciones adversas al medicamento (RAM) de toda causalidad emergente del tratamiento informada en sujetos que recibieron sunitinib en estudios de un único agente en CMCR, GIST y pNET avanzados y a partir de la experiencia se incluye a continuación, según categoría de frecuencia por clase de sistema u órgano (SOC) y grado de severidad.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuenc no conoc
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas[a], Infecciones respiratorias[b]*, Abcesos[c]*, Infecciones por hongos[d], Infecciones del tracto urinario, Infecciones cutaneas[e], Sepsis[f]*	Fascitis necrotizante*, Infecciones bacterianas[g]		
		Linfopenia	Pancitopenia		

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Leucopenia			Microangiopatía trombótica[h]*	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito[i]	Deshidratación, Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, Cefalea, Alteración del gusto[i]	Neutropenia periférica, Parestesia, Hipoestesia, Hiperestesia	Hemorragia cerebral*, Accidente cerebrovascular*, Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital, Edema del párpado, Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio[k]*, Disminución de la fracción de eyección[1]	Insuficiencia cardiaca congestiva, Infarto de miocardio[m]*, Insuficiencia cardiaca*, Cardiomiopatía, Derrame pericárdico, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda*, Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda, Sofocos, Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurism diseccion arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Epitaxis, Tos	Embolismo pulmonar*, Derrame pleural*, Hemoptisis, Disnea de esfuerzo, Dolor orofaringeo[n], Congestión nasal, Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar, Insuficiencia respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis[o], Dolor abdominal[p], Vómitos, Diarrea, Dispepsia, Nauseas, Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Disfagia, Hemorragia gastrointestinal*, Esofagitis*, Distensión abdominal, Molestia abdominal, Hemorragia rectal, Sangrado gingival, Ulceración de la boca, Proctalgia, Queilitis, Hemorroides, Glosodinia, Dolor	Perforación gastrointestinal[q]*, Fístula anal, Colitis[r]	Pancreatitis,	

		bucal, Sequedad de boca, Flatulencia, Molestias orales, Eructos		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, Colecistitis[s]*, Función hepática anormal	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel[t], Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Erupción[u] Cambio de coloración del pelo, Sequedad de piel	Exfoliación de la piel, Reacción cutánea[v], Eczema, Ampollas, Eritema, Alopecia, Acné, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Lesión de la piel, Hiperqueratosis, Dermatitis, Trastornos en las uñas[w]		Eritema multiforme*, Síndrome de Stevens-Johnson*, Pioderma gangrenoso, Necrólisis epidérmica tóxica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades, Artralgia, Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético, Espasmos musculares, Mialgia, Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular, Fistula*	Rabdomiólisis*, Miopatía
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal*, Insuficiencia renal aguda*, Cromaturia, Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas, Fatiga[x], Edema[y], Pirexia	Dolor torácico, Dolor, Enfermedad similar a la influenza, Escalofríos	Alteración en la cicatrización	
Exploraciones complementarias		Disminución del peso, Disminución del recuento de glóbulos blancos, Lipasa elevada, Recuento disminuido de plaquetas, Disminución de la hemoglobina, Amilasa elevada[z], Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la creatinina en sangre, Aumento de la presión sanguínea	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada, Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre	

* Incluyendo acontecimientos mortales se han combinado los siguientes términos:

[a] Nasofaringitis y herpes oral.
[b] Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.
[c] Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático,

absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.
[d] Candidiasis esofágica y candidiasis oral.
[e] Celulitis e infección cutánea.
[f] Sepsis y choque septicémico.
[g] Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.
[h] Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.
[i] Apetito disminuido y anorexia.
[j] Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.
[k] Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.
[l] Fracción de eyección disminuida/anormal.
[m] Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente.
[n] Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.
[o] Estomatitis y estomatitis aftosa.
[p] Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.
[q] Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.
[r] Colitis y colitis isquémica.
[s] Colecistitis y colecistitis acalculosa.
[t] Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.
[u] Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
[v] Reacción cutánea y trastorno de la piel.
[w] Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
[x] Fatiga y astenia.
[y] Edema facial, edema y edema periférico.
[z] Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Infecciones e infestaciones:
Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-).
Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico:
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos:
Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN- en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron

elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sunitnib no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina.
Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso:
En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Trastornos cardiacos:
En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ≥20% y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó ‘insuficiencia cardiaca’, ‘insuficiencia cardiaca congestiva’ o ‘insuficiencia ventricular izquierda’ en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares:
Hipertensión:
La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que

recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN- . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos:
Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.
Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.
Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.
En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN- , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.
En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales:
Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.
Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares:
Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con el medicamento referente, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias:
Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardiaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves”.

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2.

Población pediátrica
El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.
El riesgo de reacciones adversas cardiacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardiaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG)

recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (≥ 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Precauciones y Advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido:
La decoloración de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, es un evento adverso común reportado en estudios clínicos. Los pacientes deben ser advertidos de que podría ocurrir despigmentación del cabello o de la piel, durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles, incluyen resequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y plantas de los pies.
Los eventos antes mencionados no fueron acumulativos, típicamente fueron reversibles y generalmente no resultaron en la descontinuación del tratamiento.
Se han reportado reacciones cutáneas severas, incluyendo casos de eritema multiforme (EM) y casos sugerentes de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), algunos de los cuales fueron mortales. Si se presentan signos o síntomas de SSJ o EM (ej. sarpullido progresivo en la piel a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), el tratamiento con sunitinib debe ser discontinuado. Si el diagnostico de SSJ es confirmado, el tratamiento no debe reiniciarse. En algunos casos de EM sospechado, los pacientes toleran la reintroducción de la terapia de sunitinib a dosis más bajas luego de resuelta la reacción; algunos de estos pacientes también reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Eventos Hemorrágicos:
En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral. La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.
La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.
Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.
La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.
Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.
Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales:
Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.
El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir

medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.
Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión:
Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos:
Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.
Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.
Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardiacos:
Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardiaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.
Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.
Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.
Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.
En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib.
La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT:
Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.
Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos:
Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia

poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales:
Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales:
El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT):
El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas:
Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.
Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis:
Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.
Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad:
Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal:
Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.
Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardiaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiólisis.
En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.
Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de

orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.
En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula:
En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas:
Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.
No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM):
Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.
Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema:
Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Convulsiones:
En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT): Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones:
Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.
Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.
Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia:
Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
La influencia de sunitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a

los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib.

Embarazo y Lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres:
Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con sunitinib.

Embarazo:
No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia:
Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen sunitinib.

Fertilidad:
Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib:

Efecto de los inhibidores del CYP3A4:
En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (Cmax) y del área bajo la curva (AUC0-) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.
La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.
Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.
Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM):
Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:

Efecto de los inductores del CYP3A4:
En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de Cmax y AUC0- del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/Hypericum perforatum) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con

inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la Tolerabilidad.

Sobredosificación:

No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener lejos del alcance de los niños
Mantener en el envase original
No use este producto después de la fecha de vencimiento
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

TELLMI

Antihipertensivo



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto original Telmisartán 20, 40 y 80 mg, European Medicines Agency (EMA), [en línea], http://www.ema.europa.eu/

Descripcion:

Tellmi contiene Telmisartán, un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1).

Composición:

Cada comprimido de TELLMI contiene:

Telmisartan 40 mg
Excipientes c.s

Telmisartan 80 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

TELLMI 40 mg: Envase con 30 comprimidos
TELLMI 80 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA – MECANISMO DE ACCIÓN
Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II.

Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales de iones, tampoco inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción: La absorción de telmisartán es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartán es de aproximadamente el 50%. Cuando telmisartán se toma con alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC0-) de telmisartán varía de aproximadamente el 6% (dosis de 40 mg) a aproximadamente el 19 % (dosis de 160 mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartán se toma en ayunas o con alimento.

Linealidad/ no linealidad: No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. No existe una relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos. La Cmáx y en menor medida, la AUC aumentan de forma no proporcional a dosis superiores a 40 mg.

Distribución: Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en el estado de equilibrio (Vdss) es de aproximadamente 500L.

Biotransformación: Telmisartán se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Eliminación: Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (Cmáx) y en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartán cuando se toma a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron superiores en mujeres que en varones, sin influencia destacable en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <1% de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cltot) es elevado (aproximadamente 1.000 mL/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 mL/min).

Grupos especiales de población

Población pediátrica: Como objetivo secundario se evaluó la farmacocinética de dos dosis de telmisartán en pacientes hipertensos (n=57) de 6 a < 18 años de edad, después de la administración de telmisartán 1 mg/kg o 2 mg/kg durante un período de tratamiento de cuatro semanas. Los objetivos farmacocinéticos incluyeron la determinación del estado estacionario de telmisartán en niños y adolescentes, la investigación de diferencias relacionadas con la edad. Aunque el estudio fue demasiado pequeño para una evaluación significativa de la farmacocinética en niños menores de 12 años, los resultados en general concuerdan con los obtenidos en adultos y confirman la no-linealidad de telmisartán, particularmente para la Cmáx.

Género: Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas con respecto al sexo, siendo la Cmáx y la AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones.

Edad avanzada: La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes de edad avanzada y los menores de 65 años.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave, se observó una duplicación de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se observaron concentraciones plasmáticas inferiores en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en pacientes insuficientes renales y no puede ser eliminado por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100%. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes de 55 años de edad y más con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Forma de administración: Tomar un comprimido, una vez al día con líquido, con o sin alimentos.
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Hipertensión arterial: La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg, una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento

Prevención de eventos cardiovasculares: La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la de la morbilidad cardiovascular.
Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la presión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda comenzar con dosis bajas, 20 mg es lo recomendado (medio comprimido de TELLMI). No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: TELLMI está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de TELLMI en niños y adolescentes menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Trastornos obstructivos biliares
- Insuficiencia hepática grave

El uso concomitante de TELLMI con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a

<1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Pocos frecuentes: Infecciones urinarias (incluyendo cistitis), infecciones del tracto respiratorio superior (p.ej., faringitis, sinusitis), anemia, hiperkalemia, insomnio, depresión, síncope, vértigo, bradicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, disnea, tos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, prurito, hiperhidrosis, rash, dolor de espalda (ciática), espasmos musculares, mialgia, disfunción renal incluyendo falla renal aguda, dolor de pecho, astenia, aumento de creatinina plasmática.

Raros: Sepsis, eosinofilia, trombocitopenia, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, hipoglicemia (en diabéticos), ansiedad, somnolencia, problemas visuales, taquicardia, boca seca, malestar estomacal, disgeusia, desórdenes hepáticos, función hepática anormal, angioedema, eczema, eritema, urticaria, erupción medicamentosa, dermatosis tóxica, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de tendones (parecido a dolor por tendinitis), enfermedad parecida a la influencia, disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea.

Muy raros: Enfermedad pulmonar intersticial.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática: TELLMI no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave, ya que, telmisartán se elimina principalmente con la bilis.
Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido.
TELLMI debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Hipertensión renovascular: En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiostensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal: Cuando se administra TELLMI a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración de TELLMI en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular: En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de TELLMI. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de TELLMI. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de la administración de TELLMI.

Bloqueo dual del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiostensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o raramente, falla renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antibiabéticos: En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con TELLMI. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia: El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación riego-beneficio cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:
- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años).
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus y trimetoprim).
- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular, deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (p.ej., enfermedades infecciosas), lisis celular (p.ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo intenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en pacientes de riesgo.

Diferencias étnicas: Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial, en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otros: Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como p.ej., con TELLMI, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

No existen datos suficientes sobre la utilización de TELLMI en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia: Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar TELLMI durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Interacciones:

Digoxina:
Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia. El riesgo puede aumentar en caso de tratamiento combinado con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus y trimetoprim).

La incidencia de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en caso de combinarse los tratamientos anteriormente mencionados. El riesgo es particularmente alto en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio y al combinarse con sustitutivos de la sal que contienen potasio. La combinación con inhibidores de la ECA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), p.ej., conlleva menor riesgo, siempre y cuando se sigan de forma estricta las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio: Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos)

pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios la administración conjunta de telmisartán y ramipril, condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC0-24 y Cmax de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa): Los tratamientos anteriores con altas dosis de diuréticos tales como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazida) pueden producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar tratamiento con telmisartán.

A tener en cuenta el uso concomitante:

Otros agentes antihipertensivos:
El efecto hipotensor de telmisartán puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Los datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Corticoesteroides (administración sistémica): Disminución del efecto hipotensor.

Sobredosificación:

La información disponible en relación a la sobredosis en humanos es limitada.

Síntomas: Las manifestaciones más destacables de una sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

Tratamiento de la sobredosis: Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe ser estrechamente monitorizado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosificación. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos en suero.
En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

TELLMI AM

Antihipertensivo



Descripcion:

TELLMI AM es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico, amlodipino.

Composición:

Cada comprimido de TELLMI AM 40/5 contiene:
Telmisartán 40 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: c.s.

Cada comprimido de TELLMI AM 80/5 contiene:
Telmisartán 80 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: c.s.

Cada comprimido de TELLMI AM 80/10 contiene:
Telmisartán 80 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase de 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de dihidropiridina; Bloqueadores de canales de calcio selectivos con efecto vascular principalmente.
Código ATC: C09DB04.
TELLMI AM es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico, amlodipino.
La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cualquiera de los componentes solos.
TELLMI AM una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del intervalo de dosis terapéutica.

Telmisartán:
El telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral.

El telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. El telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. El telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. El telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido, ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por el telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por el telmisartán. El telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. El telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de las reacciones adversas mediadas por la bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, la actividad antihipertensiva se hace gradualmente evidente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante durante 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la siguiente dosis, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por la relación valle/pico constantemente por encima del 80 % observadas después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente a una relación entre la dosis y el tiempo hasta la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son discordantes.

En pacientes hipertensos, el telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a la actividad hipotensora todavía tiene que definirse. La eficacia antihipertensiva del telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otros grupos de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).
Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pretratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Amlodipino:
El amlodipino es un inhibidor del flujo de entrada de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo de entrada transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardiaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que conduce a reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Datos experimentales indican que el amlodipino se une a los lugares de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. El amlodipino es relativamente vasoselectivo, con un mayor efecto en células del músculo liso vascular que sobre células del músculo cardiaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante el intervalo de 24 horas. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.
En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una resistencia vascular renal disminuida y en una tasa de filtración glomerular y un flujo de plasma renal eficaz aumentados, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

El amlodipino no ha sido relacionado con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:
Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca clase II-IV de la NYHA han demostrado que el amlodipino no ocasionó deterioro clínico según se midió

por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.
El amlodipino ha sido estudiado en pacientes con angina crónica estable, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Población pediátrica:
No hay información clínica disponible para este grupo de pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética de la combinación a dosis fijas:
La tasa y el grado de absorción de TELLMI AM son equivalentes a la biodisponibilidad del telmisartán y del amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

Absorción:
La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta del telmisartán es aproximadamente del 50 %. Cuando el telmisartán se toma con alimentos, la reducción en el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC0-) del telmisartán varía entre un 6 % (dosis de 40 mg) y un 19 % (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si el telmisartán se toma en ayunas como si se toma con alimentos.

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien con niveles plasmáticos máximos entre 6-12 horas tras la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 % y el 80 %. La biodisponibilidad del amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Distribución:
El telmisartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente en equilibrio (Vdss) medio es de aproximadamente 500 litros.
El volumen de distribución del amlodipino es de aproximadamente 21 L/kg. Estudios in vitro han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

Biotransformación:
El telmisartán se metaboliza por conjugación para formar el glucurónido del compuesto original. El conjugado no ha mostrado actividad farmacológica.
El amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente el 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación:
El telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración plasmática máxima (Cmax) y, en un menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) aumentan desproporcionalmente con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente relevante del telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más altas en las mujeres que en los hombres, sin influir significativamente en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), el telmisartán es excretado casi exclusivamente en las heces principalmente como fármaco inalterado. La excreción urinaria acumulativa es < 1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cltot) es elevado (1.000 mL/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 mL/min aproximadamente).

La eliminación plasmática del amlodipino es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas compatible con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

Linealidad/No linealidad:
No se espera que la pequeña reducción del AUC para el telmisartán cause una reducción de la eficacia terapéutica. No hay una relación lineal entre las dosis y los niveles plasmáticos. La Cmax y, en menor grado, el AUC aumentan desproporcionadamente a dosis superiores a 40 mg.

El amlodipino exhibe una farmacocinética lineal.

Población pediátrica (menores de 18 años):
No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Sexo:
Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán, con una Cmax y un AUC aproximadamente 3 y 2 veces más elevados, respectivamente, en las mujeres en comparación con los hombres.

Edad avanzada:
La farmacocinética del telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y los pacientes de edad avanzada. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en individuos más jóvenes. El aclaramiento del amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la semivida de eliminación.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. El telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:
Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta del telmisartán hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación del telmisartán no varía en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática poseen un aclaramiento de amlodipino disminuido ocasionando un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60 %.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Debido a que los perfiles de toxicidad preclínica del telmisartán y del amlodipino no se solapan, no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación. Esto fue confirmado en un estudio subcrónico de toxicología en ratas (13 semanas) en el que se probaron niveles de dosis de 3,2/0,8, 10/2,5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipino.
Los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación a dosis fijas se presentan a continuación.

Telmisartán:
En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al intervalo clínico terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina) y un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de los túbulos renales. En ratas y perros también se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos adversos debidos a la farmacología conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II se previnieron mediante la suplementación con solución salina oral. En ambas especies, se observó un aumento de la actividad plasmática de la renina y una hipertrofia/hiperplasia de las células renales yuxtaglomerulares. Estos cambios, que son también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no parecen tener relevancia clínica.
No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno; sin embargo, a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.
En estudios in vitro no hubo evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

Amlodipino:
Toxicidad para la reproducción:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado una fecha retrasada del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en mg/kg.

Afectación de la fertilidad:
No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (aproximadamente 8 veces* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m2).
En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis similar a la dosis en humanos basada en mg/kg, se observó una disminución de la concentración plasmática de hormona foliculoestimulante y de testosterona y una disminución de la densidad de espermatozoides y del número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar unos niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg diarios, no mostraron signos de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en ratas, dos veces mayor* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m2) estaba próxima a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.
Los estudios de mutagenicidad no mostraron efectos relacionados con el fármaco a nivel génico ni cromosómico.

*Basada en un peso del paciente de 50 kg

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de la hipertensión, solo o con otros agentes antihipertensivos. También puede ser usado como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos para lograr sus objetivos de presión arterial. La elección de los comprimidos de TELLMI AM como terapia inicial para la hipertensión está basada en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales, incluyendo si el paciente es capaz de tolerar la dosis inicial de este producto.

Posología y Administración:

Posología:
La dosis recomendada de este medicamento es de un comprimido al día.
La dosis debe ser individualizada y puede ser incrementada a intervalos de al menos 2 semanas. La mayor parte del efecto antihipertensivo es evidente dentro de 2 semanas y la reducción máxima es generalmente alcanzada a las 4 semanas.
La dosis más recomendada es de un comprimido de 80 mg de telmisartán/10 mg de amlodipino por día. Este medicamento está indicado para tratamientos de larga duración.

No se recomienda la administración de amlodipino junto con pomelo o zumo de pomelo puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor.

Terapia de combinación:
TELLMI AM puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con 5 mg y 10 mg de amlodipino solo.
Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda el ajuste de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino y telmisartán). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a combinación a dosis fijas.
Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipino que experimenten cualquier reacción adversa limitante de dosis tal como edema pueden cambiar a TELLMI AM 40/5 una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

Terapia sustitutiva:
Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado pueden en su lugar tomar comprimidos de TELLMI AM que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día.

Tratamiento adyuvante en pacientes con hipertensión que no son adecuadamente controlados con monoterapia

antihipertensiva:
La asociación de telmisartán/amlodipino puede ser usada para producir una disminución adicional de la presión sanguínea en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con telmisartán solo (u otro bloqueador de los receptores de angiotensina) o con amlodipino solo (u otra dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio).

Edad avanzada (> 65 años):
No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Hay poca información disponible en pacientes de edad muy avanzada.
Se recomiendan las pautas posológicas normales de amlodipino en los pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Insuficiencia renal:
La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar telmisartán/amlodipino en estos pacientes ya que el amlodipino y el telmisartán no son dializables.
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática:
TELLMI AM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Telmisartán/amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para el telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán/amlodipino en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Vía oral.
TELLMI AM puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar TELLMI AM con un poco de líquido.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de la dihidropiridina o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m2).

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).
Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipino) pueden también ser reacciones adversas potenciales con TELLMI AM.

Tabla de reacciones adversas:
Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Telmisartán/Amlodipino	Telmisartán	Amlodipino
Infecciones e infestaciones:			
Poco frecuentes		Infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis, infección del tracto urinario incluyendo cistitis	
Raras	Cistitis	Sepsis incluyendo desenlace mortal1	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:			
Poco frecuentes		Anemia	
Raras		Tromcitopenia, eosinofilia	
Muy raras			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema inmunológico:			
Raras		Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.	
Muy raras			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:			
Poco frecuentes		Hiperpotasemia	
Raras		Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)	
Muy raras			Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos:			
Poco frecuentes			Cambios de humor
Raras	Depresión, ansiedad, insomnio		Confusión
Trastornos del sistema nervioso:			
Frecuentes	Mareo		
Poco frecuentes	Somnolencia, migraña, cefalea, parestesia.		
Raras	Síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, disgeusia, temblores.		
Muy raras			Síndrome extrapiramidal, hipertonía.
Trastornos oculares:			
Frecuentes			Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Poco frecuentes			Deficiencia visual
Raras		Alteraciones visuales	
Trastornos del oído y del laberinto:			
Poco frecuentes	Vértigo		Acúfenos
Trastornos cardíacos:			
Poco frecuentes	Bradicardia, palpitaciones		
Raras		Taquicardia	
Muy raras			Infarto de miocardio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilación

			auricular.
Trastornos vasculares:			
Poco frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor		
Muy raras			Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:			
Poco frecuentes	Tos	Disnea	Disnea, rinitis
Muy raras	Enfermedad pulmonar intertícial3		
Trastornos gastrointestinales:			
Frecuentes			Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
Poco frecuentes	Dolor abdominal, diarrea nauseas	Flatulencia	
Raras	Vómitos, hipertrofia gingival, dispepsia, sequedad de boca	Molestias de estomago	
Muy raras			Pancreatitis, gastritis
Trastornos hepatobiliares:			
Raras		Función hepática anormal, trastornohepático2	
Muy raras			Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (principalmente relacionadas con colestasis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:			
Poco frecuentes	Prurito	Hiperhidrosis	Alopecia, púrpura, cambio de coloración cutánea, hiperhidrosis.
Raras	Eccema, eritema, exantema	Angioedema (con desenlace mortal), erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica, urticaria	
Muy raras			Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad
Frecuencia no conocida			Necrólisis epidémica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:			
Frecuentes			Tumefacción en los tobillos
Poco frecuentes	Artralgia, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia		
Raras	Dolor de espalda, dolor en las extremidades (dolor de piernas)	Dolor en los tendones (síntomas parecidos a tendinitis)	
Trastornos renales y urinarios:			
Poco frecuentes			

		Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo	Trastorno de la micción, polaquiuria
Raras	Nicturia		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:			
Poco frecuentes	Disfunción eréctil		ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:			
Frecuentes	Edema periférico		
Poco frecuentes	Astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema		Dolor
Raras	malestar	Enfermedad pseudogripal	
Exploraciones complementarias:			
Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de peso, disminución de peso
Raras	Aumento del ácido úrico en sangre	Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina	

1: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.
2: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar estas reacciones adversas.
3: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica).

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.

Precauciones y Advertencias:

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática:
El telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido.
La semivida del amlodipino se prolonga y los valores del AUC son más altos en pacientes con una función hepática deteriorada; no se han establecido recomendaciones de dosis. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo posológico y debe tenerse precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.
Por lo tanto, telmisartán/amlodipino debe emplearse con precaución en estos pacientes.

Hipertensión renovascular:
En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia y trasplante renales:

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la vigilancia periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes con un trasplante renal reciente. El telmisartán y el amlodipino no son dializables.

Hipovolemia intravascular:
En pacientes con depleción de volumen y/o sodio ocasionada, por ejemplo, por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o por vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se da hipotensión con telmisartán/amlodipino, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de solución salina isotónica. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente vigilancia de la función renal, los electrólitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En pacientes cuyo tono vascular y cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo.

Aldosteronismo primario:
Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:
Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio:
No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipino en la angina de pecho inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:
En un estudio a largo plazo de amlodipino controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue más alta en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo tratado con placebo. Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca.
Los bloqueantes de los canales de calcio, incluido el amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos:
En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada vigilancia de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia:
El uso de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia.

La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio/riesgo antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:
- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (> 70 años).
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrólimus) y trimetoprima.
- Episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la situación renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).
En estos pacientes se debe vigilar estrechamente el potasio en suero.

Pacientes de edad avanzada:
El aumento de la dosis de amlodipino se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada.

Sodio:
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Otras:
Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de TELLMI AM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento pueden experimentar reacciones adversas tales como síncope, somnolencia, mareo o vértigo. Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas si experimentan estos efectos adversos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Hay datos limitados relativos al uso de telmisartán/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con telmisartán/amlodipino.

Telmisartán:
No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.
Los estudios con telmisartán en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.
La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo,

deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deberán ser cuidadosamente vigilados por si se produce hipotensión.

Amlodipino:
No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo en humanos.
En los estudios realizados en animales se observó toxicidad para la reproducción a dosis altas.

Lactancia:
El amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado en un intervalo intercuartílico del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes.
Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán durante la lactancia, no se recomienda administrar telmisartán/amlodipino y son preferibles tratamientos con perfiles de seguridad en el periodo de lactancia mejor establecidos, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con la asociación a dosis fijas o con los componentes individuales.
No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción distintos con la combinación de telmisartán y amlodipino.
En estudios preclínicos, no se observaron efectos del telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.
En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio, se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. En relación con el potencial efecto del amlodipino sobre la fertilidad los datos clínicos son insuficientes. En un estudio en ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina.

Interacciones:

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fijas.

Interacciones relacionadas con la combinación:
No se han realizado estudios de interacción farmacológica.
A tener en cuenta en el uso concomitante:

Otros medicamentos antihipertensivos:
El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipino puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Medicamentos con potencial hipotensor:
En base a sus propiedades farmacológicas se puede esperar que los siguientes medicamentos puedan potenciar el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

Corticosteroides (administración sistémica):
Disminución del efecto antihipertensivo.

Interacciones relacionadas con el telmisartán:
Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:
Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como el telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo la espironolactona, la eplerenona, el triamtereno o la amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo del potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe vigilarse con frecuencia el potasio en suero.

Litio:
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo el telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha vigilancia de los niveles de litio en suero.

Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:
Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la vigilancia de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Ramipril:
En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces el AUC0-24 y la Cmax del ramipril y del ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.
Uso concomitante a tener en cuenta:

Digoxina:
Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medianos en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben vigilar los niveles de digoxina para mantenerlos en el intervalo terapéutico.

Interacciones relacionadas con el amlodipino
Uso concomitante que requiere precaución:

Inhibidores del CYP3A4:
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento importante de la exposición al amlodipino, lo cual produce un aumento del riesgo de hipotensión. La expresión clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, puede ser necesario una vigilancia clínica y un ajuste de la dosis.

Inductores del CYP3A4:
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4

(p. ej., rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de san Juan]).

Dantroleno (perfusión):
En animales, se observan fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de bloqueantes de los canales de calcio como el amlodipino en pacientes propensos a sufrir hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Pomelo y jugo de pomelo:
No se recomienda la administración de TELLMI AM con pomelo o jugo de pomelo, puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y dar lugar a un aumento de los efectos hipotensores.

Uso concomitante a tener en cuenta:

Tacrólimus:
Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrólimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad del tacrólimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrólimus requiere vigilar los niveles de tacrólimus en sangre y ajustar la dosis de tacrólimus cuando sea necesario.

Ciclosporina:
No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0 %-40 %). Se debe considerar la vigilancia de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):
Los inhibidores de mTOR como el sirólimus, el temsirólimus y el everólimus son sustratos de CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición a estos.

Simvastatina:
La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento en la exposición a la simvastatina de hasta un 77 % en comparación con la simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que toman amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

Sobredosificación:

Síntomas:
Cabe esperar que los signos y síntomas de la sobredosis estén en línea con los efectos farmacológicos exagerados. Se espera que las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán sean hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.
La sobredosis de amlodipino puede resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se han notificado hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que puede incluir choque con desenlace fatal.
En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
El paciente debe someterse a una vigilancia estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingesta y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluyen la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis tanto de telmisartán como de amlodipino.

Deben vigilarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino con las extremidades elevadas, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. Se debe iniciar tratamiento de soporte.
El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.
En algunos casos puede ser útil realizar un lavado gástrico. En voluntarios sanos, se ha observado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino reduce la tasa de absorción del amlodipino.
Ni el telmisartán ni el amlodipino se eliminan por hemodiálisis.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

TELLMI D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto original Telmisartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 80 mg/ 12,5 mg. European Medicines Agency (EMA), [en línea], http://www.ema.europa.eu/

Descripcion:

TELLMI-D es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida.

Composición:

Cada comprimido de 40/12,5 contiene:
Telmisartán 40 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido de 80/12,5 contiene:
Telmisartán 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

TELLMI-D 40/12,5 mg: Envase con 30 comprimidos
TELLMI-D 80/12,5 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

TELLMI-D es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. TELLMI-D una vez al día produce reducciones eficaces y suaves de la presión arterial dentro del rango de dosis terapéuticas.

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT1), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido, ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la

renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos, inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4 - 8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80%, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote. En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrólitos aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido, al parecer, al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6 - 12 horas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Se desconocen, por el momento, los efectos de la asociación a dosis fijas de telmisartán e hidroclorotiazida (TELLMI-D) sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán carece de efecto sobre las respectivas farmacocinéticas de estos dos fármacos, en individuos sanos.

Absorción
- Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5 - 1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis de 40 mg y 160 mg fue 42% y 58% respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán con una reducción del área bajo la curva concentración plasmática/tiempo (AUC) de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19% después de una dosis de 160 mg. Tres horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si telmisartán se administra en ayunas o con alimento. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20 – 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (Cmáx y AUC) con dosis progresivamente mayores.

Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.
- Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de TELLMI-D, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0 – 3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60%.

Distribución
-Telmisartán: Se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de aproximadamente 500 litros indicando una unión tisular adicional.
-Hidroclorotiazida: La unión a las proteínas plasmáticas es del 68% y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 1,14 L/kg.

Biotransformación
- Telmisartán: Se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos. Después de una dosis única de telmisartán marcado con C14, el glucurónido representa aproximadamente el 11% de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.
- Hidroclorotiazida: No se metaboliza en el ser humano.

Eliminación
- Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C14 la mayor parte de la dosis administrada (>97%) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina sólo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es >1500 mL/min. La semivida de eliminación terminal fue >20 horas.
- Hidroclorotiazida: Se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 – 300 mL/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

TELLMI-D, en asociación a dosis fijas (40 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida y 80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida), está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Forma de administración: Tomar un comprimido una vez al día con líquido, con o sin alimentos.
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
TELLMI-D debe tomarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

- TELLMI-D 40 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con TELLMI 40 mg.

- TELLMI-D 80 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con TELLMI 80 mg.

Poblaciones especiales:
- Pacientes con insuficiencia renal: Se aconseja una monitorización periódica de la función renal.
- Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de TELLMI-D una vez al día. TELLMI-D no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis.
- Población pediátrica: La seguridad y la eficacia de TELLMI-D en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de TELLMI-D con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (VFG < 60 mL/min/1.73 m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Comunes: Mareo.
- Pocos comunes: Hipokalemia, ansiedad, síncope, parestesia, vértigo, taquicardia, arritmias, hipotensión, hipotensión ortostática, dispnea, diarrea, boca seca, flatulencia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, disfunción eréctil, dolor de pecho, aumento de ácido úrico en la sangre, infeccione del tracto respiratorio superior, infecciones urinarias del tracto inferior (incluyendo la cistitis), anemia, hiperkalemia, bradicardia, tos, disfunción renal (incluyendo falla renal aguda), astenia.
- Raros: Bronquitis, faringitis, sinusitis, exacerbación o activación del lupus eritematoso, hiperuricemia, hiponatremia, depresión, insomnio, alteraciones del sueño, problemas visuales, visión borrosa, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis, función heática anormal, desórdenes hepáticos, angioedema, eritema, prurito, rash, hiperhidrosis, urticaria, artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, enfermedades parecidas a influenza, aumento de fosfocreatina quinasa sanguínea, aumento de enzimas hepáticas, sepsis, eosinofilia, trombocitopenia, hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, hipoglicemia (en pacientes diabéticos), somnolencia, enfermedad pulmonar intersticial, malestar estomacal, eczema, erupción medicamentosa, dermatosis tóxica, artrosis, dolor de tendón, disminución de hemoglobina.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de

cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Si el paciente ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o alguna otra sustancia, ya sea alimento, preservantes, colorantes u saborizantes, debe descontinuar su uso y evaluar.

Insuficiencia hepática: TELLMI-D no debe administrarse en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave, ya que, telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento de telmisartán reducido.

Además, TELLMI-D debe utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que, pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con TELLMI-D en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal: TELLMI-D no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). No se dispone de experiencia respecto a la administración TELLMI-D en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. La experiencia con TELLMI-D en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con función renal insuficiente puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos.

Hipovolemia intravascular: En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de TELLMI-D.

Bloqueo dual del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo, bajo la supervisión de un especialista, sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiostensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento se ha asociado con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o raramente falla renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de TELLMI-D.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica, mitral o con cardiomiopatía hipertrófica

obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y en tratamiento con telmisartán puede aparecer hipoglucemia.
Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.
Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en TELLMI-D no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desbalance hidroelectrolítico: Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrólitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrólitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de indicio de desequilibrio de líquidos o de electrólitos la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos

- Hipopotasemia: Si bien puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrólitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH).

- Hiperpotasemia: A la inversa, es posible una hiperpotasemia debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de TELLMI-D. Si bien no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con TELLMI-D, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Con TELLMI-D deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

- Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica: No existe evidencia de que TELLMI-D reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general, el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

- Hipercalcemia: Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- Hipomagnesemia: Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia.

Lactosa monohidrato: Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa y/o a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Diferencias étnicas: Al igual que sucede con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente, menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otros: Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos la hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del

lupus eritematoso sistémico.
Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos.
Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo.
Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado: La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como por ejemplo con TELLMI-D, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

Cáncer de piel no-melanoma: Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de TELLMI-D en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas, deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (falla renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.
Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.
La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.
La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:
Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar TELLMI-D durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.
La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. A dosis altas, las tiazidas provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de TELLMI-D durante la lactancia. En caso de utilizar TELLMI-D durante la lactancia, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

Interacciones:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio sérico así como de su toxicidad. Se han notificado asimismo casos raros con antagonistas del receptor angiotensina II (incluyendo TELLMI-D). No se recomienda la administración conjunta de litio con TELLMI-D. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia: (p.ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados). Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia: (p.ej. inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica).

Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia, con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a aumentos del potasio sérico y por lo tanto, no se recomienda.

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del electrocardiograma (ECG) cuando TELLMI-D se administra con estos medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p.ej., glucósidos, digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que, la hipopotasemia es un factor de predisposición de torsades de pointes.
- antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- algunos antipsicóticos (p.ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- otros (p.ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Glucósidos digitálicos: La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos.

Digoxina: Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Otros agentes antihipertensivos: Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos, tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA).

Antidiabéticos (orales e insulina): Puede ser necesario un ajuste de dosis del antidiabético.

Metformina: Debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y colestipol: La abosrción de la hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs): El tratamiento con AINEs (ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos, antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Aminas presoras (p.ej., noradrenalina): El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej., tubocurarina): Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (p.ej., probenecid, sulfinpirazona, alopurinol): Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que, la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfinpirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, los niveles de éste en suero, deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Beta-bloqueadores y diazóxido: El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos (p.ej., atropina, biperideno): Pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos (p.ej., ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de estos fármacos, potenciando así sus efectos mielosupresores.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Sobredosificación:

La información disponible de sobredosis con telmisartán en humanos es limitada. No se ha establecido el grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Síntomas: Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrólitos (hipopotasemia, hipocloremia) e

hipovolemia como resultado de diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede tener como consecuencia espasmos musculares y/o arritmia acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento de la sobredosis: Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

TIOF

Antiglaucomatoso



Descripcion:

TIOF contiene timolol, un bloqueador beta-adrenérgico no selectivo, para el tratamiento del glaucoma.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Tiof 0,5%: Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Timolol es un agente beta-bloqueador adrenérgico no selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca, anestésica local o estabilizante de la membrana.

Timolol solución oftálmica, administrado tópicamente en el ojo, es capaz de reducir la presión intraocular (PIO), tanto en pacientes que presentan la PIO elevada como en aquellos que la tienen normal, este o no acompañada de glaucoma.

La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogenia glaucomatosa de la pérdida del campo visual. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor será la probabilidad de pérdida del campo visual y daño al nervio óptico.

Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor beta simpático (tanto $beta_1$ y $beta_2$) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida. Este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Timolol
En un estudio de concentraciones de la droga en plasma realizado con seis pacientes, a los cuales se les

administro timolol solución oftálmica al 0,5% dos veces al día. Se observó un peak de concentración plasmática tras la administración en la mañana de 0,46 ng/mL y de 0,35 ng / mL tras la administración en la noche.

El inicio de la reducción de la presión intraocular tras la administración de timolol solución oftálmica generalmente se pueden detectar dentro de una hora y media después de la aplicación. El efecto máximo se produce generalmente en una a dos horas después de la administración y la disminución de la presión intraocular se puede mantener por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos
No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia en los ancianos en comparación a los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos
La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto o glaucoma afáquico.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos: 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.
No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Carcinogenesis:

La administración de timolol por vía oral a ratas en dosis de 300 mg / kg / día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal en ratas. Los feocromocitomas producidos con altísimas dosis no fueron observados en ratas, a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

La administración de por vida en ratones (vía oral), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de los tumores pulmonares malignos y benignos, pólipos uterinos y adenocarcinomas mamarios benignos en ratones hembra, pero no a dosis de 5 o 50 mg / kg / día (aproximadamente 700 o 7.000, respectivamente, a la exposición sistémica tras la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). La mayor incidencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con elevaciones de prolactina en suero en ratones hembra, a los cuales se les administro timolol por vía oral a dosis de 500 mg / kg / día, pero no en dosis de 5 o 50 mg / kg / día.

En mujeres que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de timolol (el máximo recomendado), no presentaron cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina.

Timolol carece de potencial mutagénico en ratones, demostrado en los ensayos in vivo de micronúcleos, en el ensayo citogenético (con dosis de hasta 800 mg / kg) y en el ensayo in vitro de transformación de células neoplásicas (dosis de hasta 100 mcg / mL). En la prueba de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, (5.000 o 10.000 mcg / placa), se asociaron con aumentos estadísticamente significativos de las reversiones observadas con la cepa TA100, pero no en las otros tres cepas. En los ensayos con la cepa TA100, no se constató ninguna relación dosis-respuesta, y la relación entre la prueba de reversiones y el control no se llegó a 2 (una proporción de 2 generalmente se considera el criterio de un test de Ames positivo).

Estudios con timolol en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos y/o hembras a dosis de de hasta 21.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la máxima dosis oftálmica recomendada en humanos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en aproximadamente uno de cada ocho pacientes, han sido ardor y picor tras la administración.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con menor frecuencia tras la administración ocular de timolol solución oftálmica:

General: cefalea, astenia / fatiga, y dolor torácico.

Cardiovascular: Bradicardia, arritmias, hipotensión, hipertensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebro-vascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la angina de pecho, palpitaciones, paro cardíaco, edema pulmonar, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, y manos y pies fríos.

Digestivo: náuseas, diarrea, dispepsia, anorexia, y sequedad de boca.

Inmunológica: lupus eritematoso sistémico.

Sistema nervioso / psiquiátrica: Mareos, aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, parestesias, somnolencia, insomnio, pesadillas, cambios de conducta y trastornos psíquicos como la depresión, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo y pérdida de memoria.

Piel: Alopecia y erupción similar a la psoriasis o exacerbación de la psoriasis.

Hipersensibilidad: Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, urticaria y erupción cutánea localizada y generalizada.

Respiratorio: Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, disnea, congestión nasal, tos e infecciones respiratorias.

Endocrino: Enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos.

Sentidos: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dolor ocular, secreción (Por ejemplo, formación de costras), sensación de cuerpo extraño, picazón y lagrimeo y resequedad en los ojos; ptosis, disminución de la sensibilidad corneal; edema macular quístico, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía; seudopenfigoide; desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración y tinnitus.

Urogenitales: fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia, y la enfermedad de Peyronie.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos, tras la administración tópica timolol se absorbe a nivel sistémico. Reacciones adversas descritas tras la administración oral de los beta-bloqueadores adrenérgicos; pueden suscitarse tras la administración tópica de timolol. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca, se han reportado después de la administración sistémica u oftálmica de timolol.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación sanguínea en personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los beta-bloqueadores adrenérgicos antes de la cirugía. En caso de ser necesario, los efectos de los beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los beta-bloqueadores adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

Debido a los potenciales efectos de los bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgieran signos o síntomas que evidenciaran la reducción del flujo sanguíneo cerebral después de haber iniciado el tratamiento con timolol solución oftálmica, una terapia alternativa debe ser considerada para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de recipientes multi-dosis de distintos productos oftálmicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenía una enfermedad corneal concurrente o una perturbación de la superficie epitelial ocular.

Desprendimiento coroideo después de procedimientos de filtración se ha comunicado con la administración de soluciones oftálmicas destinadas a disminuir la producción del humor acuoso (por ejemplo, timolol).

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo, para esto requiere de constricción de la pupila. Timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila. Timolol solución oftálmica no se debe utilizar como monoterapia para tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado.

Los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más sensibles a repetir o experimentar una reacción alérgica a alérgenos similares.

Mientras se encuentre en tratamiento con medicamentos beta-bloqueadores, estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos puede potenciar la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser instruidos para evitar el contacto de la punta del gotario con los ojos o las estructuras cercanas al ojo, si la punta del gotario entra en contacto con el ojo o sus estructuras, se puede contaminar la solución oftálmica por bacterias comunes, las que pueden causar infecciones oculares. Serios daños en el ojo y la subsiguiente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

Los pacientes deben saber que si se someten a cirugía ocular o si llegan a desarrollar una enfermedad ocular durante el tratamiento con timolol solución oftálmica (Por ejemplo, un traumatismo o una infección), se debe buscar inmediatamente el consejo médico para ver la conveniencia de continuar con el tratamiento.

Los pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular (en segundo o tercer grado) o con insuficiencia cardiaca deben ser advertidos de no usar este producto.

Los pacientes deben ser advertidos de que este producto contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por los lentes de contacto suaves. Las lentes de contacto deben ser removidos antes de la administración de la solución. Los lentes se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración timolol solución oftálmica

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios en animales con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Timolol solución oftálmica debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Timolol se ha detectado en la leche materna luego de la administración oral u ocular. Debido al riesgo de reacciones adversas producto de la administración de timolol solución oftálmica; se aconseja administrar a las mujeres que dan de mamar sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se

recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis accidental de timolol solución oftálmica, dando lugar a reacciones adversas similares a las observados con los agentes beta bloqueadores adrenérgicos, administrados por vía sistémica, tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. El tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Una sobredosis fue notificada con la ingesta de comprimidos de timolol en una mujer de 30 años de edad (650 mg) y con antecedentes de bloqueo cardíaco. Ella se recuperó sin tratamiento, pero en aproximadamente dos meses después de la sobredosificación desarrollado latido irregular del corazón, hipertensión, mareos, tinitus, fatiga, aumento del pulso, y bloqueo cardíaco.

Estudios in Vitro han demostrado que timolol es diálisable, sin embargo, en un estudio de pacientes con insuficiencia renal, demostró que timolol no se dializa con facilidad

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

TIOF MAX SP

Antiglaucomatoso



Composición:

Cada 1 ml (20 gotas) de solución oftálmica contiene:
Brimonidina tartrato 2,00 mg
Dorzolamida (como clorhidrato) 20,00 mg
Timolol (como maleato) 5,00 mg
Excipientes: hipromelosa 2906, manitol, citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, agua purificada, c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:
Brimonidina tartrato 0,20 g
Dorzolamida (como clorhidrato) 2,00 g
Timolol (como maleato) 0,50 g
Excipientes: hipromelosa 2906, manitol, citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, agua purificada, c.s.

Presentaciones:

Envase de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiglaucoma y mióticos. Agentes betabloqueadores.
Código ATC: S01ED51.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Brimonidina tartrato:
El tartrato de brimonidina es un potente y selectivo agonista de los receptores adrenérgicos con una afinidad 1.000 veces mayor por el receptor 2 que por el receptor 1; comparativamente es 7-12 veces más selectivo que clonidina y 23-32 veces más selectivo que apraclonidina (p-aminoclonidina) sobre el receptor 2.

Brimonidina es un fármaco con propiedades altamente lipofílicas cuya principal vía de penetración ocular luego de su administración tópica es a través de la córnea.
Los adrenoreceptores 2 se localizan en gran número sobre células epiteliales del iris y del cuerpo ciliar, pero también en neuronas simpáticas postganglionares, músculo ciliar, retina y epitelio pigmentado de la retina. Los principales cambios inducidos por la unión de brimonidina al receptor 2 son la disminución de la liberación de catecolaminas en iris y cuerpo ciliar y la acumulación de AMPc en iris y células del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con la subsecuente menor producción de humor acuoso y facilitamiento del flujo uveoescleral, lo que reduce la presión intraocular. La administración tópica de brimonidina resulta en niveles de droga adecuados

para activar los receptores 2 localizados en el segmento posterior del ojo, pero no se pudo demostrar vasoconstricción en un modelo diseñado para examinar la microvasculatura retiniana.

La brimonidina ha demostrado tener un efecto neuroprotector en modelos experimentales en ratas con daño mecánico en el nervio óptico.
La administración 2 veces al día en ojos glaucomatosos de monos cynomolgus redujo la presión intraocular hasta en un 49%, con la duración de dicho efecto hasta por 18 horas. En humanos, la aplicación tópica de brimonidina redujo la PIO en el lapso de 1 hora, con un efecto máximo en 2 a 3 horas y hasta 10 a 14 horas después de la instilación. El esquema sugerido de dosificación cada 8-12 horas proviene de esta evidencia.
Para la brimonidina y sus metabolitos, la principal vía de excreción es la renal.

Timolol maleato:
Timolol es un betabloqueador no selectivo de receptores 1 y 2 que reduce tanto la presión intraocular elevada como la PIO normal.
Luego de la aplicación tópica de una gota de maleato de timolol, se detecta reducción de la PIO dentro de la primera hora, con efecto máximo a las 2 a 4 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la presión intraocular por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis. Al iniciar tratamiento se puede lograr una disminución en la presión intraocular de más de un 40%, pero a largo plazo disminuye el efecto del medicamento y sólo puede esperarse una reducción del 20 al 25%.

El maleato de timolol produce un efecto hipotensor en el ojo contralateral no tratado, que puede ser debido a una acción sistémica o a un efecto sobre vías nerviosas comunes a ambos ojos.El medicamento se puede absorber sistémicamente y provocar una disminución de la frecuencia cardíaca, arritmias cardíacas y espasmo bronquial.

El mecanismo exacto de su efecto hipotensor ocular no se ha establecido, pero se cree que se debe a una disminución en la producción de humor acuoso.
El maleato de timolol reduce la presión intraocular ejerciendo poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila o sobre la acomodación.

Dorzolamida clorhidrato:
Dorzolamida inhibe la anhidrasa carbónica (AC), enzima ampliamente distribuida en el organismo. Para determinar el potencial de inhibición sobre la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica de dorzolamida, se midieron las concentraciones del medicamento y de su metabolito en eritrocitos y en plasma. Durante la administración crónica, la dorzolamida se acumula en los eritrocitos como resultado de su unión selectiva con la AC-II, mientras que en el plasma se mantienen concentraciones muy bajas del medicamento libre. El medicamento primario forma un solo metabolito n-desacetilado que inhibe menos a la AC-II, e inhibe además otra isoenzima menos activa, la AC-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a proteínas plasmáticas (33% aproximadamente), y la mayor parte es excretada en la orina, sin cambios; el metabolito también es excretado por esta vía. Después de suspender su administración, dorzolamida abandona los eritrocitos en forma no lineal, con rápida disminución inicial de su concentración, seguida de una fase de eliminación más lenta con una semivida aproximada de cuatro meses.

Cuando se administró dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras la administración tópica ocular prolongada, se llegó al estado de equilibrio en 13 semanas. En dicho estado prácticamente no se detectó medicamento libre ni su metabolito en el plasma y la inhibición de la AC en los eritrocitos fue menor que la necesaria para producir efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración. Se observaron efectos farmacocinéticos similares tras la administración tópica crónica de clorhidrato de dorzolamida. Aunque algunos pacientes de edad avanzada con deterioro renal (depuración de creatinina de 30-60 ml/min) tuvieron concentraciones más altas del metabolito en los eritrocitos, no hubo cambios significativos en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos colaterales sistémicos de importancia clínica atribuibles a esa diferencia.

A nivel ocular, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual. Tras su administración tópica, la combinación fija dorzolamida-timolol-brimonidina disminuye la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo mayor en la patogenia de la lesión del nervio óptico y de la pérdida de campo visual por glaucoma. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor es la probabilidad de daño.

Con el objetivo de evaluar la penetración de la solución a través de la córnea, un estudio farmacocinético evaluó el coeficiente de partición de los componentes de una solución oftálmica en combinación fija de brimonidina, timolol y dorzolamida, y la concentración máxima en humor acuoso (HA) para cada uno de ellos. La concentración final para cada fármaco en HA fue valorada por difusión pasiva en modelo de conejo. Las concentraciones máximas alcanzadas en HA para brimonidina, dorzolamida y timolol fueron a los 15, 90 y 60 minutos respectivamente. La combinación fija de brimonidina-dorzolamida-timolol fue compatible y biodisponible para el control y manejo de la presión intraocular y del glaucoma.

Un estudio clínico realizado en 112 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular comparó la eficacia y seguridad de la combinación fija de timolol 0,5%, dorzolamida 2% y brimonidina 0,2% en solución oftálmica versus una combinación fija de timolol 0,5% y dorzolamida 2%. La combinación fija triple fue significativamente más eficiente en la reducción de la presión intraocular promedio desde el inicio y durante los seis meses que duró la investigación.

Indicaciones:

TIOF MAX SP es un medicamento indicado para el control de la presión intraocular en glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular, en adultos.

Posología y Administración:

Uso: Oftálmico.
Forma farmacéutica: Solución Oftálmica.
Dosis: Aplicar 1 – 2 gotas del medicamento en fondo de saco (s) inferior del ojo (s) a tratar cada 12 horas, por el tiempo que el médico señale.

Contraindicaciones:

TIOF MAX SP está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. TIOF MAX SP no se deberá administrar a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

TIOF MAX SP está contraindicado en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, bradicardia sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas con TIOF MAX SP para evaluar su potencial sobre estos efectos.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios sistémicos adversos más frecuentemente reportados por el uso de brimonidina tópica son: boca seca, somnolencia y/o fatiga, esto debido a que brimonidina es altamente lipofílica con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos en el sistema nervioso central.

Los efectos secundarios tópicos adversos reportados más frecuentemente por el uso de timolol son: hiperemia y ardor ocular, y se han reportado reacciones alérgicas que incluyen blefaroconjuntivitis y blefaritis alérgicas; se han reportado también casos de conjuntivitis folicular aguda, espasmo bronquial (principalmente en pacientes con enfermedades broncoespásticas preexistentes), insuficiencia respiratoria y disnea.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la aplicación de dorzolamida son: ardor ocular transitorio, distorsión del gusto, erosión corneal, inyección conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y comezón ocular.

Precauciones y Advertencias:

Los agentes betabloqueadores tienen efectos potenciales sobre la presión sanguínea y el pulso, por lo que deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular.

TIOF MAX SP se debe usar con cuidado en pacientes con daño hepático o renal, ya que no existen estudios en pacientes de estas características. Se debe usar con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral coronaria, síndrome de Raynaud e hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

Embarazo y Lactancia:

No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas acerca del efecto de brimonidina, dorzolamida ni timolol sobre el desarrollo del feto, aunque en modelos animales se ha demostrado que brimonidina atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto, el uso de TIOF MAX SP durante el embarazo sólo se justifica cuando los beneficios potenciales para la madre sean mayores que el riesgo potencial para el feto.

No se recomienda el uso de TIOF MAX SP durante la lactancia.

Interacciones:

Brimonidina atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y puede causar por sí solo efectos sobre el sistema nervioso central; se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo con fármacos depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides y anestésicos) cuando se utilice TIOF MAX SP.

Los anestésicos tópicos pueden aumentar la absorción de las drogas tópicas y favorecer la aparición de los efectos adversos del timolol.

El uso concomitante de agentes betabloqueadores con digitálicos o calcioantagonistas puede tener efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular. Si se administra un betabloqueador junto con drogas depletoras de catecolaminas, como la reserpina, pueden producirse efectos aditivos que favorezcan la ocurrencia de hipotensión arterial y/o bradicardia, que pueden ocasionar vértigo, síncope o hipotensión postural.

Los betabloqueadores tópicos pueden tener efectos aditivos con los betabloqueadores sistémicos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO
No existen datos disponibles.

Sobredosificación:

No existe información acerca de intoxicación por el uso tópico de TIOF MAX SP.
La sobredosificación tópica puede favorecer la aparición de los efectos secundarios, adversos locales y sistémicos.
No hay datos disponibles en relación con la sobredosis en humanos.
En caso de ingesta accidental, administre líquidos orales para diluirlo.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a no más de 30°C.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TIOF PLUS

Antiglaucomatoso



Descripcion:

TIOF Plus contiene timolol y dorzolamida, pertenece a la clase terapéutica antiglaucomatoso

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Dorzolamida (como Clorhidrato) 2 g
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL de solución oftálmica

Propiedades Farmacológicas:

TIOF PLUS es una combinación de un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica como dorzolamida y un agente beta-bloqueador adrenérgico tópico como timolol.

Los beta-bloqueadores se consideran los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular. La adición de un segundo fármaco, como un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se considera cuando se requiere un mayor control sobre la presión intraocular.

Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que propranolol cuando se administra sistemicamente, no posee actividad simpaticomimética intrínseca. Se ha demostrado que este compuesto posee un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías. Timolol disminuye la presión intraocular en conejos, estos sean sanos o glaucomatosos. Finalmente, Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ambos componentes disminuyen la presión intraocular, poseen efectos aditivos sobre la disminución de la PIO debido a sus distintos mecanismos de acción sobre la reducción de la secreción de humor acuoso.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor b simpático (tanto $beta_1$ y $beta_2$) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida, este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

La anhidrasa carbónica es una enzima que se encuentra en varios tejidos del cuerpo, entre ellos los ojos; su función es catalizar la reacción de hidratación del dióxido de carbono y deshidratación del ácido carbónico.

Dorzolamida es un inhibidor específico de la anhidrasa carbónica II, la inhibición de esta enzima en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente secundaria a una disminución de la formación de bicarbonato, con la subsecuente disminución en el transporte de iones sodio y fluidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Dorzolamida
Cuando se aplica dorzolamida tópicamente, alcanza la circulación sistémica. Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante una dosificación crónica como resultado de la unión a la anhidrasa carbónica II (CA II). La droga produce un metabolito N-desetilado, que inhibe la CA-II, menos potentemente que la droga sin metabolizar, pero que también inhibe la CA-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a la CA-I. Las concentraciones de dorzolamida y del metabolito en el plasma están generalmente en el límite de cuantificación (15 nM). Dorzolamida se une parcialmente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%).

Dorzolamida y su metabolito son principalmente excretados por la orina. Cuando ya no se administra más Dorzolamida, la droga tiene una rápida declinación en una primera fase, luego tiene una fase de eliminación lenta que tiene una vida media de eliminación de alrededor de 4 meses.

Timolol
En un estudio de concentraciones de droga en el plasma en seis pacientes, se utilizó administración tópica de Timolol 0,5% solución oftálmica dos veces al día. Se observó un peak de concentración en el plasma a la mañana siguiente de 0,46 ng/mL.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos: La eficacia y seguridad del medicamento es similar tanto en pacientes geriátricos como en los pacientes más jóvenes, lo que sugiere la falta de necesidad de ajuste de dosis. Sin embargo, se sugiere supervisión periódica en pacientes con antecedentes renales y/o hepáticos.

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de la combinación no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad.

Insuficiencia renal: Debido a la excreción renal de dorzolamida y su metabolito, la combinación de dorzolamida con timolol no se recomienda en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 mililitros / minuto (ml / min). Datos farmacocinéticos o clínicos del uso de la combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, no están disponibles.

Insuficiencia hepática: Se recomienda precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Como dorzolamida y timolol experimenta un metabolismo hepático, sería prudente evitar la combinación en pacientes con enfermedad hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve, debe llevarse a cabo supervisión periódica para evitar la respuesta exagerada en la disminución de la presión intraocular y la toxicidad durante la terapia tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es aprobada.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos:1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.
No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Reacciones Adversas:

Aproximadamente el 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron alteración del gusto (amargo, ácido, o inusual gusto), ardor y/o picazón ocular en hasta un 30% de los pacientes.

Hiperemia conjuntival, visión borrosa, queratitis superficial o picor ocular se ha informado de entre un 5% a un 15% de los pacientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en el 1 a 5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión borrosa, secreción conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, conjuntivitis, erosión corneal, escozor corneal, opacidad del cristalino, tos, mareo, sequedad de ojos, dispepsia, desechos de ojos, secreción ocular, dolor ocular, lagrimeo ocular, edema palpebral, eritema palpebral, exudado párpado / escalas, dolor o malestar de los párpados, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, síntomas de gripe, coloración del núcleo del cristalino, opacidad del cristalino, náuseas, faringitis, cataratas subcapsulares, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, defectos del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos se han producido con una incidencia inferior al <1%, o han sido reportados como experiencia post comercialización, estos efectos son: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, dolor de pecho, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, depresión, diarrea, sequedad de boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto de miocardio, congestión nasal, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se han reportado producto de la administración de la combinación dorzolamida-timolol.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

TIOF PLUS contiene dorzolamida, una sulfamida, y timolol, un beta-bloqueador adrenérgico, y aunque se administra por vía oftálmica, ambos principios activos se absorben a nivel sistémico. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que son atribuibles a las sulfonamidas y / o a la administración sistémica de beta-bloquedores adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada a insuficiencia cardiaca, reacciones que se han reportado tras la administración oftálmica de timolol.

Raramente se han producido muertes, debido a reacciones severas a las sulfonamidas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. La sensibilización puede recurrir cuando un grupo de las sulfamidas es re-administrada independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de esta preparación.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en las personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores por un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los receptores beta-adrenérgicos antes de la cirugía. Si es necesario durante la cirugía, los efectos de la beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

No ha sido estudiado el efecto de Dorzolamida en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 mL/min.). Como Dorzolamida y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

No existen estudios con Dorzolamida en pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, se debe usar con precaución en este tipo de pacientes.

Se han informado efectos adversos oculares con la administración crónica de Dorzolamida, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales, algunas de estas reacciones tuvieron el curso de una reacción alérgica y cesaron con la suspensión del medicamento.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

La combinación de timolol con dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han reportado casos de desprendimiento de coroides después de procedimientos de filtración junto con terapia que reduce la secreción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de productos tópicos oftálmicos, disponibles en contenedores multi-dosis. Estos contenedores se habían contaminado inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Hay un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. Administre con precaución a este grupo de pacientes.

No hay información respecto al uso de Dorzolamida solución oftálmica en los pacientes que utilizan lentes de contacto. Los lentes de contacto blandos pueden absorber el cloruro de benzalconio que contiene la formulación de Dorzolamida.

Si se emplean 2 o más medicamentos tópicos oftálmicos, se deben administrar con un intervalo de 10 minutos, por lo menos, entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Clasificado en Categoría C. Se han realizado estudios en ratas con Dorzolamida, con dosis de 31 veces lo recomendado por vía oftálmica en el humano, se han encontrado malformaciones a nivel vertebral, disminución en el peso y desarrollo de los fetos. Estudios de teratogenicidad con Timolol en monos, ratas y conejos con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Dorzolamida / timolol se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Puesto que se desconoce si la Dorzolamida es excretada en la leche materna, y Timolol si se ha encontrado en leche materna luego de administraciones orales o por vía ocular, se aconseja administrar a las mujeres durante la lactancia sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando la combinación se administra concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, existe un potencial de efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos por inhibición de la anhidrasa carbónica. La administración concomitante de dorzolamida / timolol por vía oftálmica e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no es recomendable.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

No hay datos disponibles sobre la sobredosis humana con timolol – dorzolamida administrados por vía oftalmica.

Síntomas que podrían aparecer tras una sobredosificación son compatibles con la sintomatología tras una sobredosis sistémica de beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, estos signos incluyen desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado de acidosis, mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Se deben vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (principalmente el potasio) y el pH sanguíneo.

Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no es diálisable fácilmente.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No congelar.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco.

TIOF PLUS SP

Antiglaucomatoso



Composición:

Cada ml de solución oftálmica contiene:
Dorzolamida (como clorhidrato) 20 mg
Timolol (como maleato) 5 mg
Excipientes: Hidroxieticelulosa, manitol, citrato de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (ajuste de pH), agua purificada c.s.

Cada mL corresponden a 24 gotas aproximadamente.

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Dorzolamida (como clorhidrato) 2 g
Timolol (como maleato) 0,5 g
Excipientes: Hidroxieticelulosa, manitol, citrato de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (ajuste de pH), agua purificada c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, Timolol, combinaciones, código ATC: S01E D51

Mecanismo de acción:
Dorzolamida/timolol consta de dos componentes: dorzolamida hidrocloruro y timolol maleato. Cada uno de estos dos componentes disminuye la presión intraocular elevada reduciendo la secreción de humor acuoso, aunque utilizando cada uno diferentes mecanismos de acción.

Dorzolamida hidrocloruro es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente enlenteciendo la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido. Timolol maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Por ahora, no está claramente establecido el mecanismo exacto de acción a través del cual timolol maleato reduce la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida. Sin embargo, también se ha observado en algunos estudios, un ligero incremento de la facilidad de flujo de salida. El efecto combinado de estos dos agentes ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de

cualquiera de los componentes por separado.

Tras la administración tópica, dorzolamida/timolol sin preservantes reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. El aumento de la presión intraocular es un factor de riesgo principal en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual. Este medicamento reduce la presión intraocular sin los efectos secundarios más frecuentes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmos acomodativos y constricción pupilar.

Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Dorzolamida hidrocloruro:
A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de dorzolamida hidrocloruro permite al principio activo ejercer su efecto directamente sobre los ojos a una dosis sustancialmente menor y, por lo tanto, con una menor exposición sistémica. En ensayos clínicos, esto se tradujo en una reducción de la PIO sin los trastornos acido-básicos ni las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Cuando se aplica tópicamente, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar la potencial inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica tras la administración tópica, se determinaron la concentración del principio activo y de los metabolitos en los hematíes y en el plasma, y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los hematíes. Durante la administración crónica, dorzolamida se acumula en los hematíes como resultado de la unión selectiva a la AC-II, mientras en el plasma se mantienen concentraciones extraordinariamente bajas del principio activo libre. El principio activo original forma un único metabolito N-desetilado, que inhibe la AC-II con menos potencia que el principio activo original, aunque también inhibe un isoenzima menos activo (AC-I). El metabolito se acumula también en los hematíes, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 33%). Dorzolamida se excreta inalterada principalmente por la orina; el metabolito también se excreta por la orina. Al finalizar el tratamiento, dorzolamida se elimina de los hematíes de manera no lineal, dando lugar inicialmente a un rápido descenso de la concentración del principio activo, seguido de una fase de eliminación más lenta con una semivida de alrededor de cuatro meses.

Cuando dorzolamida se administró por vía oral para simular la máxima exposición sistémica tras una administración ocular tópica a largo plazo, el estado de equilibrio se alcanzó a las 13 semanas. En el estado de equilibrio, no existía virtualmente nada de principio activo libre o de metabolito en plasma; la inhibición de la AC en los hematíes fue menor que la que se suponía que era necesaria para conseguir un efecto farmacológico sobre la función renal o sobre la respiración. Tras la administración crónica de dorzolamida hidrocloruro tópica se observaron resultados farmacocinéticos semejantes. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaban concentraciones superiores de metabolito en los hematíes, aunque no se apreciaron diferencias importantes en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni los efectos secundarios sistémicos directamente atribuibles a este hallazgo fueron clínicamente significativos.

Timolol maleato:
En un estudio de concentración plasmática del principio activo en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica a timolol tras la administración tópica dos veces al día de solución oftálmica de timolol maleato al 0,5%. La concentración media del pico plasmático después de la aplicación de la mañana fue de 0,46 ng/ml y tras la dosificación de la tarde fue de 0,35 ng/ml.

Datos preclínicos sobre seguridad:
El perfil de seguridad ocular y sistémico de los distintos componentes está bien establecido.

Dorzolamida:
Se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales, en conejos que recibieron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociado con acidosis metabólica.

Timolol:
Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico.
Además, en animales tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de dorzolamida hidrocloruro y de timolol maleato, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró

concomitantemente dorzolamida hidrocloruro y timolol maleato. Los estudios in vivo e in vitro con cada uno de los componentes no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, a dosis terapéuticas de dorzolamida/timolol sin preservantes, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es apropiada.

Posología y Administración:

Posología:

Dosis: según prescripción médica:
Dosis usual: La dosis es una gota de TIOF PLUS SP dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, TIOF PLUS SP y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia.

TIOF PLUS SP es una solución estéril que no contiene preservantes.
Se debe advertir a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean, ya que podría causar lesiones en el ojo.

Población pediátrica
No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos.
No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Forma de administración:

Antes de usar la solución oftálmica
- Los usuarios deben ser informados de lavarse las manos antes de abrir el frasco.
- Además se debe advertir a los usuarios de no utilizar este medicamento si detectan que el cierre de seguridad del envase está roto antes de la primera apertura.
- Cuando lo utilice por primera vez, antes de dispensar una gota en el ojo, el paciente debe practicar el uso del gotero apretándolo lentamente dispensando una gota fuera del ojo.
- Cuando el paciente está seguro de que puede dispensar una gota cada vez, debe colocarse en la posición más cómoda para colocar las gotas (el paciente puede sentarse, recostarse o colocarse de pie delante de un espejo).

Dispensación:
1. El frasco debe sostenerse directamente debajo del tapón y el tapón debe desenroscarse para abrir el frasco. Para evitar contaminaciones de la solución, la punta del frasco no debe tocar nada.
2. El paciente debe inclinar la cabeza hacia atrás y mantener el frasco por encima de su ojo.
3. El paciente debe separar el párpado inferior y mirar hacia arriba. El frasco debe ser presionado suavemente en el medio y debe dispensar una gota en el ojo del paciente. El paciente debe tener en cuenta que deben transcurrir unos segundos desde que presiona hasta que la gota sale. El frasco no debe presionarse muy fuerte.

Se debe informar a los pacientes que consulten con su médico, farmacéutico o enfermero si no están seguros de cómo usar este medicamento.
4. El paciente deberá parpadear unas cuantas veces para que la gota se extienda sobre el ojo.
5. Después de usar TIOF PLUS SP, el paciente debe presionar la esquina del ojo, junto a la nariz, durante unos 2 minutos. Cuando se hace oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en una disminución en los efectos adversos sistémicos y un aumento en la actividad local.

6. Las instrucciones de los puntos 2. – 5. deben repetirse en el otro ojo si es necesario. El paciente debe estar bien informado si un solo ojo requiere tratamiento, y en este caso, cuál es el ojo afectado.
7. Después de cada uso y antes de taparlo, el frasco debe ser agitado una vez hacia abajo, sin tocar la punta del gotero, con el fin de eliminar cualquier líquido residual en la punta. Esto es necesario para garantizar la dispensación de las siguientes gotas.

Contraindicaciones:

TIOF PLUS SP está contraindicado en pacientes con:
- enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlados con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico
- insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Estas contraindicaciones están basadas en los componentes y no son exclusivas de la combinación.

Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos para dorzolamida/timolol sin preservantes, las reacciones adversas observadas han sido consistentes con las notificadas previamente con dorzolamida/timolol (formulación con preservantes), dorzolamida hidrocloruro y/o timolol maleato.

En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con dorzolamida/timolol (formulación con preservante). Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis).

En un estudio comparativo a dosis repetidas doble ciego, dorzolamida/timolol sin conservantes ha demostrado tener in perfil de seguridad similar a dorzolamida/timolol (formulación con preservantes).

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica.

Las reacciones adversas en el **PDF Adjunto** han sido notificadas con dorzolamida/timolol sin conservantes o uno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia tras 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.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones Cardiovasculares/Respiratorias:
Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la administración sistémica.

Trastornos cardíacos:
Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes y se debe considerar la terapia con otros principios activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.
Debido a su negativo efecto en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares:
Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:
Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debido a broncoespasmos en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.
TIOF PLUS SP debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y solamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Insuficiencia hepática:
Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inmunología e Hipersensibilidad:
Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, como ocurre con las sulfamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presenta con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este preparado.

Con este medicamento se han visto reacciones adversas oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloruro. Si se producen dichas reacciones, deberá considerarse la interrupción de TIOF PLUS SP
Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia clínica de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante:
El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta sistémico pueden ser potenciados cuando se administra timolol a pacientes que están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.
No se recomienda el uso de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Retirada del tratamiento:
Al igual que con betabloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual.

Efectos adicionales del Bloqueo Beta:
Hipoglucemia/diabetes
Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes bajo hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.
Los betabloqueantes pueden también enmascarar signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca del tratamiento betabloqueante puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.

Enfermedades corneales:
Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de los ojos. Se deben tratar con precaución a los pacientes con enfermedades corneales.

Anestesia quirúrgica:
Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonistas sistémicos, como por ejemplo de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.
El tratamiento con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica:
El tratamiento con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociado con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con dorzolamida/timolol (formulación con preservantes), se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que dorzolamida/timolol sin conservantes contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan este medicamento.

Otros:
El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos pre-existentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. Hay un incremento potencial de desarrollar edema corneal en pacientes con recuento de células del endotelio bajo. Se debe usar con precaución cuando se prescribe dorzolamida/timolol a estos grupos de pacientes.

Se ha notificado desprendimiento coroideo con la administración de tratamientos supresores acuosos (p. ej. timolol, acetazolamida) después de los procedimientos de filtración.

Al igual que con el uso de otros medicamentos antiglaucoma, se ha notificado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad de contacto a la plata no deben usar este medicamento ya que las gotas dispensadas pueden contener trazas de plata del envase.

Utilización de lentes de contacto:
Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes que utilizan lentes de contacto.

Uso en deportistas:
Este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Posibles reacciones adversas como visión borrosa pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y/o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Dorzolamida/timolol no debe utilizarse durante el embarazo.

Dorzolamida
No hay disponibles datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas

Timolol
No existen suficientes datos acerca el uso de timolol en mujeres embarazadas. Timolol no debe usarse durante

el embarazo a menos de que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si se administra este medicamento hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida.

Lactancia:
Se desconoce si dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia del peso de la progenie.

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en solución oftálmica no es probable que estuvieran presentes, en la leche materna, suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de betabloqueo en lactantes. Para reducir la absorción sistémica. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con TIOF PLUS SP.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con dorzolamida/timolol.
En los ensayos clínicos, este medicamento ha sido utilizado concomitantemente con los siguientes medicamentos sistémicos sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico, y hormonas (p. ej. estrógenos, insulina, tiroxina).

Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, medicamentos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos, e inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia.

Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol, se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (p. ej. disminución de la frecuencia cardiaca, depresión).

Aunque dorzolamida/timolol (formulación con preservante) sólo tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, se ha notificado midriasis ocasionalmente como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos con adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos.

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina.

Sobredosificación:

No existen datos disponibles en humanos acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida/timolol (formulación con preservantes) o dorzolamida/timolol sin preservantes.

Síntomas
Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardiaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central.
Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de

dorzolamida hidrocloruro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfagia.

Tratamiento
El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a no más de 30°C.
Para el producto una vez abierto: 28 días almacenado a no más de 30 °C.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultas a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas.

TOL 12 FORTE INYECTABLE

Suplemento de vitaminas



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations, Micromedex Inc. Cianocobalamina. Abril 2011.
2. Drugdex evaluations, Micromedex Inc. Tiamina. Noviembre 2010.
3. Drugdex evaluations, Micromedex Inc. Piridoxina. Febrero 2011.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.

Descripcion:

TOL 12 es un suplemento de vitaminas B1-B6-B12 - Antineurálgico

Composición:

Cada ampolla de TOL 12 FORTE 10.000 Solución Inyectable contiene:
Vitamina B12 (Cianocobalamina) 10.000 mcg
Vitamina B1 (Tiamina clorhidrato) 100 mg
Vitamina B6 (Piridoxina clorhidrato) 100 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 3 ampollas de 3 mL

Propiedades Farmacológicas:

TOL 12 FORTE 10.000 solución inyectable, son asociaciones de vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) y B12 (cianocobalamina), formuladas para ser administradas por vía parenteral para la terapia de ciertas formas de neuritis y síndromes que representan carencia significativa de algunas de las vitaminas presentes en la forma farmacéutica.

Cianocobalamina e hidroxocobalamina son las formas farmacéuticas de la vitamina B12. La vitamina B12 es esencial para la síntesis de nucleoproteínas, mielina, la reproducción celular, para el crecimiento normal y la reproducción. La deficiencia de esta vitamina resulta en una síntesis defectuosa de ADN y anomalías en la maduración celular, los cambios más evidentes se reflejan en los tejidos con altas tasas de renovación celular, como el sistema hematopoyético.

La tiamina o vitamina B1, es activa cuando se transforma a la coenzima pirofosfato de tiamina gracias a la acción de la enzima tiamina difosfoquinasa. El pirofosfato de tiamina cumple funciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en la descarboxilación de ácidos alfa-ceto y de la hexosa monofosfato.
La deficiencia de tiamina conduce al aumento de la concentración de ácido pirúvico en la sangre, ya que el ácido pirúvico no se convierte en acetil-CoA y por lo tanto no puede entrar a la habitual vía oxidativa aeróbica (ciclo de

Krebs), resultando en la acumulación de ácido pirúvico y la subsiguiente conversión a ácido láctico. Además, la disminución en la producción resultante de NADH en el ciclo de Krebs estimula la glucólisis anaeróbica y una mayor producción de ácido láctico. Por lo tanto, puede ocurrir acidosis láctica durante una deficiencia de tiamina. Los signos clínicos de la deficiencia de tiamina son delirio y neuritis periférica, los que se hacen evidentes después de 2 a 3 semanas de la ingesta inadecuada de tiamina. Los sistemas principalmente afectados por la deficiencia de tiamina son el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, y el tracto gastrointestinal.

Piridoxina o vitamina B6 se convierte en el hígado, principalmente en fosfato de piridoxal, la forma activa de la vitamina y en algunos casos se convierte a piridoxamina fosfato, que también es biológicamente activa. La vitamina participa en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.
La deficiencia de piridoxina produce la acumulación y excreción urinaria de ácido xanturénico (un metabolito intermedio de triptófano) y una disminución en la actividad de la transaminasa glutámico-oxalacética en los eritrocitos. La deficiencia de piridoxina en adultos afecta principalmente a nervios periféricos, piel, membranas mucosas y al sistema hematopoyético. En los niños afecta el sistema nervioso central.

MECANISMO DE ACCIÓN
El pirofosfato de tiamina cumple funciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en la descarboxilación de ácidos alfa-ceto y de la hexosa monofosfato.
El piridoxal fosfato es una coenzima involucrada en muchas transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos, incluyendo transaminación, descarboxilación, desulfuración, síntesis, separación y racemización. La transaminación y otras reacciones catalizadas por el fosfato de piridoxal son importantes para el metabolismo del nitrógeno total, por esto las necesidades de vitamina B6 están relacionadas con la carga total de amino ácidos de nitrógeno que se metaboliza.
Piridoxal fosfato regula el metabolismo del triptófano a niacina y la conversión de metionina a cisteína. También tiene un papel como cofactor de la glucógeno fosforilasa. Está involucrado en el metabolismo de las aminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos. También parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroidales a través de la interacción con los complejos de receptor de esteroides. In vitro, piridoxal fosfato ha demostrado interrumpir las interacciones nucleares del complejo esteroide hormonas-receptor, inhibiendo la unión de los complejos de esteroides con nucleoproteínas y el ADN, estos datos sugieren una capacidad de la vitamina B6 de limitar las acciones de los esteroides. En los animales, la deficiencia de vitamina B6 se ha asociado con una mayor acumulación de las hormonas esteroides y una mayor capacidad de respuesta biológica. Los mecanismos bioquímicos de estos efectos de piridoxal fosfato no han sido establecidos.
La vitamina B12 es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y para el metabolismo de algunos aminoácidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
• Vitamina B1: Después de la administración intramuscular la absorción es rápida y completa.
• Vitamina B6: Después de la administración intramuscular, la absorción es rápida y completa.
• Vitamina B12: Después de la administración intramuscular, la absorción es rápida y completa.

Distribución:
• Vitamina B1: se distribuye ampliamente a cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo.
• Vitamina B6: se une a proteínas plasmáticas y circula por el torrente sanguíneo unida a ellas, se distribuye ampliamente a hígado y a músculo, siendo este último el principal lugar de almacenamiento de la vitamina.
• Vitamina B12: Se une en el plasma a la transcobalamina II, una beta-globulina, y este complejo es transportado a los tejidos. Posee una distribución preferentemente hepática, de ahí difunde hacia huesos, glándulas endocrinas y riñones.

Metabolismo:
• Vitamina B1: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático, dando origen a un metabolito activo, el fosfato de tiamina.
• Vitamina B6: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático y en los eritrocitos. Posee un tiempo de vida media de 15 a 20 días.

Excreción:
• Vitamina B1: a niveles normales la vitamina es tan extensamente distribuida que se elimina muy poco o nada por la orina. En condiciones donde existen excesos de vitamina estos se excretan inalterados por la orina.
• Vitamina B6: entre un 35% y un 63% se elimina por vía renal, mientras que solo un 2% se elimina por la vía

biliar.
• Vitamina B12: excreción renal del orden de 50% al 98%, de manera inalterada por la orina.

Indicaciones:

Indicado en aquellos casos en que sea necesaria la administración, debido a estados carenciales y/o que requieran un mayor aporte de vitaminas del complejo B.
Usos:
Síndromes neurálgicos y neuríticos; neuralgia intercostal; lumbociática; síndrome hombro brazo, neuralgias del trigémino; parálisis facial; neuritis; radiculitis; Herpes zoster; polineuritis viral, carencial, etílica, diabética o del embarazo. Esguinces; luxaciones; fracturas.
Estimulante general en estados de anorexia durante las convalecencias y en geriatría.

Posología y Administración:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:
Vía Intramuscular profunda
Dosis Usual Recomendada: 1 ampolla IM cada 3 a 6 días.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a la tiamina y/o cianocobalamina, o a alguno de los excipientes de su formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina.
• Pacientes con tumores malignos.
• No debe administrarse por vía intravenosa por los riesgos que pueden presentarse.
• No administrar en pacientes con la enfermedad de Leber, (atrofia hereditaria del nervio óptico), ya que en ellos puede aumentar el riesgo de atrofia óptica.

Reacciones Adversas:

La administración intramuscular de vitamina B12 se ha asociados a los siguientes efectos adversos: insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, edema pulmonar, dolor en el sitio de la inyección, diarrea, nauseas, policitemia vera (sólo cuando existe un déficit de vitamina B12), reacciones anafilácticas, angioedema. Anticuerpos del complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II se han reportado en algunos pacientes después del tratamiento con vitamina B12, síntomas de resfrió común, astenia, mareos, cefalea, rápida progresión de la atrofia óptica, muerte e hinchazón. Entre los efectos adversos infrecuentes se ha descrito prurito, rash, urticaria, incoordinación, ansiedad, sentimiento de nerviosismo, disnea, síndrome de insuficiencia respiratoria en el recién nacido, rinitis.

La administración de Vitamina B12 puede desencadenar un cuadro de glositis severa (inflamación de la lengua) y dolorosa y queilosis (inflamación de los labios).

Los efectos adversos relacionados con la administración vitamina B1 (tiamina) son: dolor en el sitio de inyección; púrpura pigmentaria crónica, reacciones anafilácticas severas, hipotensión y colapso cardiovascular.

Las reacciones adversas descritas tras la administración de vitamina B6 son: fotosensibilidad, la cual ha llegado a causar rosácea fulminans, lesiones vesiculares y lesiones bullosas. También se ha descrito pioderma facial, disminución de la lactancia, homocistinuria, disminución del ácido fólico, porfiria, nauseas, neuropatía (en tratamiento prolongado), dolor abdominal, vómitos, perdida del apetito, trombocitopenia, insomnio, deterioro de la memoria, falla renal, síndrome de retirada, disnea y apnea.

Trastornos del Sistema Inmune: Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también pueden provocarse con formulaciones orales. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

Precauciones y Advertencias:

La administración parenteral de vitamina B12 puede producir shock anafiláctico. Se ha informado de la aparición de angioedema, después de la administración por vía intravenosa.
Se debe evitar la administración parenteral prolongada en pacientes con insuficiencia renal ya que por la presencia de vitamina B12, aumenta el riesgo de toxicidad por aluminio, especialmente en los niños prematuros.

El uso de vitamina B12 concomitantemente con inhibidores de la médula ósea, puede atenuar la respuesta terapéutica.
Cuando los pacientes son tratados intensamente con cianocobalamina para el tratamiento de la anemia megaloblástica grave, puede aumentar el riesgo de hipokalemia, trombocitosis y muerte súbita. En pacientes con uremia, se puede atenuar la respuesta terapéutica.
La disminución de las concentraciones, o concentraciones anormalmente bajas de vitamina B12, en pacientes con tratamiento a dosis máxima, puede producir daños neurológicos irreversibles si estas dosis se mantienen por más de 3 meses.

Pacientes con alguna de las siguientes condiciones requieren incremento en los aportes de vitamina B1 (tiamina): alcoholismo, quemaduras, fiebre crónica, gastrectomía, hemodiálisis crónica, enfermedad del tracto biliar o enfermedad hepática, hipertiroidismo, infección prolongada, enfermedad intestinal (celíaca, resección ileal, esprue tropical, enteritis regional, diarrea persistente), personas sometidas al trabajo manual pesado por largos períodos de tiempo, en casos de disminución de la ingesta oral o disminución de la absorción intestinal de múltiples vitaminas.
La administración intramuscular reiterada de vitamina B1 en algunos pacientes puede producir reacciones de hipersensibilidad.
Se debe tener precaución al administrar grandes dosis de piridoxima porque se puede producir un aumento de la hemoglobina, pero las células permanecen hiponémicas y pequeñas.
Se ha producido dependencia y síndrome de retirada en adultos que reciben tratamiento con piridoxina incluso con dosis de 200 mg/día.
Zonas de la piel inflamada o con procesos sépticos; no debe ser utilizadas como lugar de inyección. Este medicamento debe usarse por vía intramuscular.

Este medicamento debe emplearse de acuerdo a diagnóstico médico y no superar la dosis prescrita, de lo contrario podría causar adicción debido a la presencia de piridoxina en la formulación. El cese de la administración de este medicamento debe ser graduado, de lo contrario podría causar síndrome de retirada o algunos daños neurológicos debido a la presencia de cianocobalamina (tratamiento por sobre los 3 meses).

La orina toma una coloración roja.
Este medicamento contiene Alcohol Bencílico, no usar en neonatos.
Este producto debe administrarse exclusivamente por vía intramuscular.
NO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han mostrado que la administración de vitamina B1, B6 ni B12 produzcan efectos fototóxicos. No existen estudios controlados en mujeres. Durante el embarazo, aumentan los requerimientos vitamínicos, debe evaluarse dicha necesidad en cada paciente.
Lactancia: Vitaminas B1 y B12 son excretadas a la leche materna, sin embargo, el riesgo potencial para el niño es mínimo mientras la dosis se encuentre dentro de las cantidades recomendadas. La vitamina B6 es segura y

necesaria para los lactantes.

Interacciones:

Informes demuestran que la vitamina B1 puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares.

El uso conjunto de la vitamina B6 con los antineoplásicos Altretamine o Cisplatino reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico, el mismo efecto se produce con la administración conjunta de esta vitamina con Levodopa.

La administración concomitante de Cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar, la respuesta hematopoyética a la vitamina B12, en pacientes con deficiencia de dicha vitamina.
Omeprazol, Colchicina y Ácido Aminosalicílico pueden reducir la absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal.
El Ácido Ascórbico incluso en dosis bajas puede destruir hasta un 81% de la vitamina B12 presente en los alimentos lo que se traduce en una reducción de las cantidades disponibles de esta en suero y una reducción de las reservas corporales. Se recomienda administrar Ácido Ascórbico tras 2 o más horas de la ingesta de alimentos.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por vitaminas B1 - B6 – B12. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Se recomienda no administrar más de la dosis recomendada ya que aunque la piridoxina generalmente se ha considerado relativamente no tóxico, en tratamientos a largo plazo (es decir, 2 meses o más), la administración de dosis grandes (por ejemplo, 2 gramos o más al día) puede causar neuropatía sensorial o síndromes de neuronopatía, estos son signos de una intoxicación crónica. El tratamiento de la intoxicación crónica se basa en implementar los cuidados generales y la finalización de la administración de piridoxina.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

TOL 12 ORAL / TOL 12 FORTE



Orexígeno

Descripcion:

TOL 12 es un suplemento de vitaminas, con efecto anorexígeno

Composición:

Cada 5 mL de TOL 12 ORAL solución oral contiene:

Vitamina B1	15 mg
Vitamina B6	15 mg
Vitamina B12	50 mcg
Excipientes c.s	

Cada cápsula de TOL 12 FORTE contiene:

Vitamina B1	200 mg
Vitamina B6	200 mg
Vitamina B12	1.000 mcg
Excipientes c.s	

Presentaciones:

TOL 12 ORAL: Frasco con 250 ml
TOL 12 FORTE: Envase con 20 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

TOL 12 ORAL es una asociación de las tres vitaminas más importantes del complejo B, como lo son Tiamina, Piridoxina y Cianocobalamina.
Es una herramienta muy valiosa y complementaria para el tratamiento de la anorexia, ya sea de origen somático, es decir consecuente con un proceso orgánico, y, la anorexia mental o psicogénica. Independientemente de las causas, la anorexia tiene una importancia básica por si misma; ya que sabemos su posible aparición en la mayoría de los procesos patológicos y, por lo tanto, debe tratarse para evitar el retraso en la recuperación del enfermo y en acortamiento de la convalecencia. La desnutrición y hipoproteinemia acompañan a diversos procesos consecutivos crónicos que incrementan el proceso catabólico.

Tiamina o vitamina B1, cumple funciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en la descarboxilación de ácidos alfa-ceto y de la hexosa monofosfato. Tiamina esta destinada para la prevención y tratamiento de varias formas de polineuritis, que se puede observar en la anorexia nerviosa. Los signos clínicos de la deficiencia de tiamina, delirio y neuritis periférica, se hacen evidentes después de 2-3 semanas de la ingesta inadecuada de tiamina. Los sistemas principalmente afectados por la deficiencia de tiamina son el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, y el tracto gastrointestinal.

Piridoxina o vitamina B6 en el hígado se transforma en fosfato piridoxal, forma activa de la vitamina, y en algunos casos se convierten a piridoxamina fosfato, que también es biológicamente activa. Estas formas actúan como enzima en una gran variedad de transformaciones de aminoácidos como la descarboxilación y transaminación,

en algunas etapas del metabolismo del triptofano y aminoácidos azufrados e hidroxilados.
La deficiencia de piridoxina en adultos afecta principalmente los nervios periféricos, piel, membranas mucosas y el sistema hematopoyético. En los niños afecta el sistema nervioso central.
Cianocobalamina e hidroxocobalamina son las formas farmacéuticas de la Vitamina B12 utilizado clínicamente para tratar la deficiencia de esta vitamina.

La vitamina B12 es esencial para la síntesis de nucleoproteínas, mielina (neuroprotector) y para la reproducción y el crecimiento celular. La deficiencia de vitamina B12 resulta de una síntesis defectuosa de ADN y anomalías en la maduración celular, los cambios más evidentes se reflejan en los tejidos con altas tasas de renovación celular, como el sistema hematopoyético.

MECANISMO DE ACCIÓN
El piridoxal fosfato es una coenzima involucrada en muchas transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos, incluyendo transaminación, descarboxilación, desulfuración, síntesis, separación y racemización. La transaminación y otras reacciones catalizadas por el fosfato de piridoxal son importantes para el metabolismo del nitrógeno total, por esto las necesidades de vitamina B6 están relacionadas con la carga total de amino ácidos de nitrógeno que se metaboliza.
Piridoxal fosfato regula el metabolismo del triptófano a niacina y la conversión de metionina a cisteina. Piridoxal fosfato también tiene un papel como cofactor de la glucógeno fosforilasa. Está involucrado en el metabolismo de las aminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos. También parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroides a través de la interacción con los complejos de receptor de esteroides. In vitro, piridoxal fosfato ha demostrado interrumpir las interacciones nucleares del complejo esteroide hormonas-receptor, inhibiendo la unión de los complejos de esteroides con nucleoproteínas y el ADN, estos datos sugieren una capacidad de la vitamina B6 de limitar las acciones de los esteroides. En los animales, la deficiencia de vitamina B6 se ha asociado con una mayor acumulación de las hormonas esteroides y una mayor capacidad de respuesta biológica. Los mecanismos bioquímicos de estos efectos de piridoxal fosfato no han sido establecidos.
La vitamina B12 es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y para el metabolismo de algunos aminoácidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción.
• Vitamina B1: Posee una biodisponibilidad oral del orden del 5,3%.
• Vitamina B6: Después de la administración oral se absorbe bien por difusión pasiva. a nivel de yeyuno.
• Vitamina B12: La presencia de factor intrínseco, el calcio y un pH apropiado influyen en la absorción de vitamina B12 cuando se administra por vía oral. La unión de vitamina B12 al factor intrínseco se produce durante el paso por el tracto gastrointestinal, el complejo factor intrínseco-vitamina B12 se absorbe en el íleon, en presencia de calcio. El factor intrínseco, bilis y bicarbonato de sodio se requieren para el transporte ileal de vitamina B12. Pequeñas cantidades de vitamina B12 también puede ser absorbidas independiente del factor intrínseco por medio de difusión simple.

Distribución
• Vitamina B1: se distribuye ampliamente a cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo.
• Vitamina B6: se une a proteínas plasmáticas y circula por el torrente sanguíneo unida a ellas, se distribuye ampliamente a al hígado y el músculo, siendo este ultimo el principal lugar de almacenamiento de la vitamina.
• Vitamina B12: La vitamina B12 se une en el plasma a la transcobalamina II, una beta-globulina, y este complejo es transportado a los tejidos. Posee una distribución preferentemente hepática, luego difunde hacia huesos, glándulas endocrinas y riñones.

Metabolismo
• Vitamina B1: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático, dando origen a un metabolito activo: el fosfato de tiamina.
• Vitamina B6: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático y en los eritrocitos. Posee un tiempo de vida media de 15 a 20 días.

Excreción
• Vitamina B1: a niveles normales la vitamina es tan extensamente distribuida que se elimina muy poco o nada por la orina. En condiciones donde existen excesos de vitamina esta se excretan inalterados por la orina.
• Vitamina B6: entre un 35% y un 63% se elimina por vía renal, mientras que solo un 2% se elimina por la vía biliar.

• Vitamina B12: excreción renal del orden de 50% al 98%, de manera inalterada por la orina.

Indicaciones:

Indicado en aquellos casos en que sea necesaria la administración, debido a estados carenciales y /o que requieran un mayor aporte de vitaminas del complejo B.
Usos:
Síndromes neurálgicos y neuríticos; neuralgia intercostal; lumbociática; síndrome hombro brazo, neuralgias del trigémino; parálisis facial; neuritis; radiculitis; Herpes zoster; polineuritis viral, carencial, etílica, diabética o del embarazo. Esguinces; luxaciones; fracturas.
Estimulante general en estados de anorexia durante las convalescencias y en geriatría.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Tol 12 FORTE cápsulas:
1 cápsula después de cada comida.

Tol 12 oral solución oral:
Niños menores de 3 años: 1 medida (5 ml) 2 veces al día.
Niños mayores de 3 años: 2 medidas (10 ml) 2 veces al día.
Adultos: 3 medidas (15 ml) 3 veces al día.

Contraindicaciones:

La administración de este medicamento esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la vitamina B12, B1 o B6, o a cualquier otro componente de la formula.
No administrar en pacientes con hipersensibilidad al cobalto, debido a la presencia de vitamina B12 en la formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina.
No administrar en pacientes con la enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico), ya que en ellos puede aumentar el riesgo de atrofia óptica.

Reacciones Adversas:

Se han reportado efectos adversos relacionados con la administración oral de vitamina B12 como un caso de pioderma facial, un caso de urticaria y casos de reacciones anafilácticas. Se ha reportado anticuerpos del complejo hidroxocobolamina-transcobolamina II e hinchazón en algunos pacientes.
Los efectos adversos relacionados con la administración oral de vitamina B1 son: púrpura pigmentaria crónica y dermatitis de contacto.
Las reacciones adversas descritas tras la administración oral de vitamina B6 son: fotosensibilidad, la cual ha llegado a causar rosácea fulmínate, lesiones vesiculares y lesiones bullosas. También se ha descrito pioderma facial, disminución de la lactancia, homocisteinuria, nauseas, dolor abdominal, vómitos, perdida del apetito, trombocitopenia, insomnio, deterioro de la memoria, síndrome de retirada, disnea y apnea.
Neuropatía, parálisis, sedación profunda, hipotonía y convulsiones han sido asociados con el uso prolongado de vitamina B6 por vía oral.
Trastornos del Sistema Inmune: Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también

pueden provocarse con formulaciones orales. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

Precauciones y Advertencias:

El uso de vitamina B12 concomitantemente con inhibidores de la médula ósea, puede atenuar la respuesta terapéutica.
Cuando los pacientes son tratados intensamente con cianocobalamina para el tratamiento de la anemia megaloblástica grave puede aumentar el riesgo de hipokalemia, trombocitosis y muerte súbita. En pacientes con uremia, se puede atenuar la respuesta terapéutica.
La disminución de las concentraciones, o concentraciones anormalmente bajas de vitamina B12, en pacientes con tratamiento a dosis máxima de B12, puede producir daños neurológicos irreversibles si el tratamiento inadecuado se mantiene por más de 3 meses.
Pacientes con alguna de las siguientes condiciones requieren incremento en los aportes de vitamina B1 (tiamina): alcoholismo, quemaduras, fiebre crónica, gastrectomía, hemodiálisis crónica, enfermedad del tracto biliar, hipertiroidismo, infección prolongada, enfermedad intestinal (celíaca, resección ileal, esprue tropical, enteritis regional, diarrea persistente), el trabajo manual pesado por largos períodos de tiempo, en los casos de disminución de la ingesta oral o disminución de la absorción intestinal de múltiples vitaminas.
Se han producido dependencia y síndrome de retirada en adultos que reciben tratamiento con piridoxina incluso con dosis de 200 mg / día.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han mostrado que la administración de vitamina B1, B6 ni B12 produzcan efectos fototóxicos. No existen estudios controlados en mujeres. Durante el embarazo, aumentan los requerimientos vitamínicos, debe evaluarse dicha necesidad en cada paciente.
Lactancia: Vitaminas B1 y B12 son excretadas a la leche materna, sin embargo el riesgo potencial para el niño es mínimo mientras la dosis se encuentre dentro de las cantidades recomendadas. La vitamina B6 es segura y necesaria para los lactantes.

Interacciones:

Informes demuestran la vitamina B1 puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares.
El uso conjunto de la vitamina B6 con los antineoplásicos Altretamine o Cisplatino reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico, el mismo efecto se produce con la administración conjunta de esta vitamina con Levodopa.
La administración concomitante de Cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar, la respuesta hematopoyética a la vitamina B12, en pacientes con deficiencia de dicha vitamina.
Omeprazol, Colchicina y Ácido Aminosalicilico pueden reducir la absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal.
El Ácido Ascórbico incluso en dosis bajas puede destruir hasta un 81% de la vitamina B12 presente en los alimentos lo que se traduce en una reducción de las cantidades disponibles de esta en suero y una reducción de las reservas corporales. Se recomienda administrar Ácido Ascórbico tras 2 o más horas de la ingesta de alimentos.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por vitaminas B1 - B6 – B12. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.
Se recomienda no administrar más de la dosis recomendada ya que aunque la vitamina B6 generalmente se ha considerado relativamente no tóxica, en tratamientos a largo plazo (es decir, 2 meses o más), la administración de dosis grandes (por ejemplo, 2 gramos o más al día) puede causar neuropatía sensorial o síndromes de neuronopatía, estos son signos de una intoxicación crónica. El tratamiento de la intoxicación crónica se basa en

implementar los cuidados generales y la finalización de la administración de piridoxina.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

TOL TOTAL JARABE

Suplemento de vitaminas



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions January 2007. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA A. Marzo 2011.
3. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA B1. Marzo 2009.
4. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, ACIDO FÓLICO. Abril 2011.
5. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA B6. Mayo 2009.
6. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA B12. Abril 2009.
7. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA C. Febrero 2011.
8. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA D. Febrero 2011.
9. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA E. Mayo 2011.
10. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CALCIO. Abril 2011.
11. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, HIERRO. Abril 2011.
12. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, ZINC. Abril 2011.
13. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, YODO. Mayo 2011.
14. Monografía de multivitaminico publicado por UK. Noviembre 2009.
15. Monografía de multivitaminico publicado por AEMPS, Noviembre 2005
16. “Las bases farmacológicas de la terapéutica” Goodman y gilman, 9vna Edición. Sección XIV.
17. “Farmacología Humana”, Jesús Florez, 3era edición. Capítulo 58 y 59.

® Marca Registrada

Descripcion:

TOL TOTAL Jarabe es un multivitamínico

Composición:

Cada 5 ml (1 cucharadita) de jarabe contiene:

Vitamina A	2.500,00 U.I.
Vitamina B1	0,90 mg
Vitamina B2	1,00 mg
Vitamina B6	1,40 mg
Vitamina B12	5,00 ug
Vitamina C	45,00 mg
Vitamina D3	400,00 U.I.
Vitamina E	9,83 mg
Biotina (Vit H)	85,00 ug
D- pantenol	3,50 mg
Nicotinamida (Vit. PP)	11,00 mg

Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase de 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Las vitaminas intervienen en diversas funciones bioquímicas.
Las vitaminas incluidas en esta formulación, desempeñan el papel de catalizadores, lo que explica que sus necesidades diarias sean relativamente modestas, pero su actividad de coenzimas las hace indispensables para las incesantes transformaciones y las renovaciones permanentes que condicionan la vida celular.
La relación entre la aparición de signos clínicos en el hombre y la falta de determinadas sustancias en la alimentación conduce al concepto de vitamina y avitaminosis. En muchos casos las manifestaciones clínicas características de una avitaminosis solo se hacen aparentes después de un largo período de evolución de la carencia.

Las causas particulares de carencia se pueden atribuir a:
1. Desequilibrio de la alimentación.
2. Alteraciones de la absorción digestiva.
3. Aumento de las necesidades vitamínicas, principalmente en los casos de enfermedades infecciosas, durante el embarazo y la lactancia, en asociación con ciertas terapéuticas y en los casos de un régimen desequilibrado. También por otra parte, el etilismo crónico, constituye una de las causas más frecuentes de carencias vitamínicas.

PRINCIPALES FUNCIONES VITAMÍNICAS.

	FORMA ACTIVA	**FUNCIÓN**	**FARMACODINAMIA**
Vitamina A	trans- retinol, Tretinoína, Acido Retinoico	Mecanismo de la visión, reproducción, desarrollo óseo y crecimiento. Mantención de la integridad de los epitelios. Potencia el funcionamiento del sistema inmune.	Distribución: El principal sitio de distribución es el hígado (90%) lugar donde se almacena.
Tiamina (Vitamina B_1)	Tiamina pirofosfato (cocarboxilasa).	Función sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Transportador de radicales aldehídos (decarboxilación de los ácidos cetónicos y de la hexosa monofosfato)	Absorción: Biodisponibilidad oral 5.3%. Distribución: ampliamente a cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo. Metabolismo: hepático. Eliminación: Por orina, en bajas concentraciones.
Riboflavina (Vitamina B_2)	Flavin – mononucleótido (FMN), Flavin - adenin – dinucleótido (FAD) (Flavoproteínas).	Transportador de hidrógeno y electrones	Metabolismo: Hepático. Excreción: Renal.
Biotina (Vitamina H)	D-Biotina.	Transportador de radicales carboxilos.	Metabolismo: hepático. Excreción: vía renal.
Dexpantenol (Acido pantoténico)	Coenzima A	Transportador de radicales acilo.	Excreción: por vía renal (70%) y por heces (30%)
Piridoxina (Vitamina B_6)	Piridoxal -5- fosfato, Piridoxamina -5-fosfato.	Transportador de funciones aminas.	Distribución: Se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose a

	FORMA ACTIVA	FUNCIÓN	FARMACODINAMIA
		Metabolismo de los aminoácidos. Formación de las aminas biógenas.	hígado y músculo (principal lugar de almacenamiento) Metabolismo: principalmente hepático y tambíen en los eritrocitos. Eliminación: vía renal (35 a 63%), biliar (2%). Vida media: 15-20 días.
Cobalamina (Vitamina B_{12})	Coenzimas B_{12}	Síntesis de nucleótidos de purina y para el metabolismo de algunos aminoácidos.	Distribución: se une en el plasma a la transcobalamina II, una beta-globulina, este complejo es transportado a los tejidos. Posee una distribución preferentemente hepática, de ahí difunde hacia huesos, glándulas endocrinas y riñones. Excreción: renal del orden de 50% al 98%, de manera inalterada por la orina.
Acido Ascórbico (Vitamina C)	Acido deshidro-L-ascórbico	Integridad de las membranas intracelulares Procesos de oxirreducción	Distribución: El principal lugar de distribución son los leucocitos Excreción: principalmente vía renal, de forma proporcional a la dosis ingerida.
Vitamina D (colecalciferol)	1 - 25 – dehidrocolicalciferol (calcitriol)	Regulación del metabolismo del calcio y el fósforo	Absorción: buena absorción gastrointestinal. Distribución: extensa unión a proteínas. Se distribuye extensamente a los tejidos, hígado, adipositos y músculo. Metabolismo: Sufre extensa metabolización hepática. La vitamina D (colecalciferol) es inactiva antes de esta reacción hepática. Tras el metabolismo hepático, calcifediol, formado en el hígado, sufre metabolismo renal formando calcitriol (activo). Excreción: Solo un pequeño porcentaje de colecalciferol es excretado en la orina, se excreta en mayor proporción por la bilis. Colecalciferol y sus metabolitos experimentan circulación entero hepática. Vida media de colecalciferol: es de 19 a 48 horas, sin embargo esta se extiende a 3 semanas por la liberación lenta desde los tejidos.
Vitamina E	Alfa - tocoferol o sus metabolitos glucurónidos y acido tocoferonico.	Antioxidante. Fertilidad. Inhibe la agregación plaquetaria.	Absorción: la biodisponibilidad oral aumenta al administrarse junto a alimentos grasos. Distribución: tejido adiposo (principal lugar de almacenamiento) Metabolismo: principalmente hepático (70% a 80%),

	FORMA ACTIVA	FUNCIÓN	FARMACODINAMIA
			produciendo metabolitos activos. Excreción: principalmente por vía biliar (70% a 80%), durante una semana. Pequeñas concentraciones de vitamina E se excretan en la orina.

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de estados carenciales de vitaminas

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.
Dosis usual niños: 1 cucharadita (5 ml) 1 a 2 veces al día de preferencia antes del almuerzo y comida.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a la tiamina y/o cianocobalamina, o a alguno de los excipientes de su formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina.
• Pacientes con alteraciones en los niveles de calcio (ej. hipercalcemia y hipercalciuria).
• Pacientes con hipervitaminosis A o D, Hemocromatosis o síndrome de sobrecarga de hierro.
• Insuficientes renales.
• Pacientes que reciban terapia concomitante con retinoides (ej. para el acné) o con vitamina D.

Reacciones Adversas:

Este medicamento generalmente es bien tolerado.
En casos muy raros, se han descrito reacciones de hipersensibilidad, que incluyen exantema, asma, angioedema y urticaria.
Trastornos del Sistema Inmune: Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también pueden provocarse con formulaciones orales. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

Precauciones y Advertencias:

Manténgase este producto alejado del alcance de los niños. Su dispensación debe obedecer realmente una carencia vitamínica para evitar su uso indiscriminado.No administre este medicamento junto a otros fármacos que contengan vitamina A y/o D, para así evitar una posible sobredosis. Dosis elevadas de estas vitaminas por períodos prolongados pueden causar hipervitaminosis.

Embarazo y Lactancia:

Estudios controlados en mujeres que usaron dosis usuales de preparaciones minerales multivitamínicas durante el primer trimestre de embarazo, no mostraron riesgo fetal. No hay signos que indiquen riesgo durante el

segundo y tercer trimestre de embarazo y la probabilidad de daño al feto parece ser muy baja.
Dosis altas de vitamina A (10.000 UI por día) son teratogénicas al ser administradas durante el primer trimestre del embarazo. Vitamina D durante el último trimestre de embarazo puede causar hipercalcemia en los infantes.
Se debe evaluar el beneficio contra el riesgo antes de usar este medicamento durante el embarazo y la lactancia.
No deben superarse las dosis recomendadas.

Interacciones:

Informes demuestran que la vitamina B1 puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares.
El uso conjunto de la vitamina B6 con los antineoplásicos Altretamine o Cisplatino reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico, el mismo efecto se produce con la administración conjunta de esta vitamina con Levodopa.
La administración concomitante de Cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar, la respuesta hematopoyética a la vitamina B12, en pacientes con deficiencia de dicha vitamina.
Omeprazol, Colchicina y Ácido Aminosalicílico pueden reducir la absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal.
El Ácido Ascórbico, incluso en dosis bajas, puede destruir hasta un 81% de la vitamina B12 presente en los alimentos lo que se traduce en una reducción de las cantidades disponibles de esta en suero y una reducción de las reservas corporales. Se recomienda administrar Ácido Ascórbico tras 2 o más horas de la ingesta de alimentos.
Ácido Ascórbico junto a antiácidos que contienen aluminio (carbonato, fosfato e hidróxido de aluminio, Magaldrato), genera un aumento en la toxicidad por aluminio. Vitamina C junto a Amigdalina, genera un aumento en el metabolismo del último, llevando a un aumento de los niveles de cianuro. El uso concomitante de esta vitamina con Indinavir, genera una disminución en los niveles plasmáticos del antiretroviral.
Vitamina D interacciona con diuréticos tiazídicos (Bendroflumetiazida, Benztiazida, Hidroclorotiazida, entre otros), anticonvulsivantes (Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína), aceite mineral y Orlistat, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de la vitamina.
Vitamina E junto con Colestipol u Orlistat produce una disminución de la eficacia de la vitamina E. La administración concomitante con Dicumarol y Warfarina aumenta el riesgo de sangrado.

Sobredosificación:

No hay riesgo de sobredosis con las dosis nutricionales de vitaminas contenidas en este medicamento.
La posible toxicidad de este producto puede generarse por las vitaminas liposolubles A y D. Se considera segura una dosis de 5 a 10 veces la dosis dietaria recomendada (RDA) de cada vitamina.
Dosis altas prolongadas (40 a 55 veces de la RDA de vitamina A y 10 a 25 veces de la RDA de vitamina D) pueden causar síntomas de toxicidad crónica.
Una dosis excesiva de vitamina A causa fatiga, irritabilidad, anorexia, desórdenes gastrointestinales, modificaciones de la piel y cabello (por ejemplo: eritema y prurito).
Una sobredosis de vitamina D genera hipercalcemia, la cual conlleva los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, sed, polidipsia, poliuria y estreñimiento.
Si tienen lugar síntomas de sobredosis hay que discontinuar el uso del producto.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

TRAVOF SP

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea] <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01199001/FT_01199001.html>.

2) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. U.S. Food & Drug Administration (FDA), [en línea] <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021257s025lbl.pdf>.

3) El roy Dixon, MD, Theresa Landry, PhD et. al - A 3-month safety and efficacy study of travoprost 0,004% ophthalmic solution compared with timolol in pediatric patients with glaucoma or ocular hipertensión - Published by Elservier Inc. on behalf of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [en línea] <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.07.202>

Descripcion:

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2 , es un agonista completo de alta selectividad. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y es un agente hipotensor ocular, estructural y farmacológicamente relacionado con otros agentes de esta clase (por ejemplo, Latanoprost).

Composición:

Cada 1 ml (32 gotas) de solución oftálmica contiene:
Travoprost 0,04 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:
Travoprost 0,004 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

Envase de 2,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos-preparados antiglaucoma y mióticos-análogos prostaglandinas.
Código ATC: S01E E04

Mecanismo de acción:
Travoprost, un análogo de la prostaglandina F_2 , es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. La reducción de la presión intraocular en humanos se inicia aproximadamente 2 horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. Con una única dosis pueden mantenerse descensos significativos de la presión intraocular durante periodos superiores a 24 horas.

Población pediátrica:
La eficacia de travoprost solución oftálmica en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a menores de 18 años de edad se demostró en un estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración con travoprost en comparación con timolol en 152 pacientes diagnosticados con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico. Los pacientes recibieron travoprost 0,004% una vez al día o timolol 0,5% (o 0,25% en sujetos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la presión intraocular (PIO) con respecto a la basal en la semana 12 del estudio. Las reducciones de la PIO media fueron similares en los grupos de travoprost y timolol (ver Tabla 1).

En los grupos de edad de 3 a <12 años (n=36) y de 12 a <18 años (n=26), la reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de travoprost fue similar a la del grupo de timolol. La reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de edad de 2 meses a <3 años fue de 1,8 mmHg en el grupo de travoprost y 7,3 mmHg en el grupo de timolol. Las reducciones de PIO para este grupo se basaron solamente en 6 pacientes del grupo de timolol y en 9 pacientes del grupo de travoprost, donde 4 pacientes del grupo de travoprost frente a 0 pacientes del grupo de timolol, no experimentaron una reducción significativa de la PIO media en la semana 12. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.

El efecto sobre la PIO se vio tras la segunda semana de tratamiento y se mantuvo constante a lo largo de las 12 semanas de duración del estudio para todos los grupos de edad.

Tabla 1

Comparación del cambio en la PIO media con respecto a la Basal (mmHg) en la semana 12

Travoprost		**Timolol**			
N	Media (SE)	N	Media (SE)	Diferencia Media	(95% CI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1 1,0)

SE = Error Estándar; CI = Intervalo de Confianza
Diferencia Media Travoprost - Timolol. Estimaciones basadas en medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que tiene en cuenta las medidas de PIO correlacionadas por paciente cuyo diagnostico primario y estrato de PIO basal están en el modelo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Travoprost es un profármaco en forma de éster. Se absorbe a través de la córnea en la que el éster isopropílico se hidroliza a ácido libre activo.

Distribución:
Con la administración oftálmica de travoprost, se ha demostrado una baja exposición sistémica al ácido libre activo. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre se observan entre 10 y 30 minutos después de la administración de la dosis. Los niveles plasmáticos descienden rápidamente antes de 1 hora tras la administración. No se ha podido determinar la semivida de eliminación del ácido libre activo en humanos debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a su rápida eliminación tras la administración oftálmica.

Biotransformación:
El metabolismo es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de la prostaglandina endógena F_2 que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis -oxidativa de la parte superior de la cadena.

Eliminación:
El ácido libre de travoprost y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Travoprost se ha

estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 mL/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica:
La tendencia general muestra que la exposición plasmática al ácido libre de travoprost tras administración oftálmica de travoprost es extremadamente baja en todos los grupos de edad evaluados.

Indicaciones:

Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.
Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses de edad a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópico oftálmico.
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual: La dosis usual es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrado en la noche. La dosis no debe exceder de una vez al día, puesto que se ha demostrado que con más frecuencia la administración de Travoprost puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular.
Luego de la administración es aconsejable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y la probabilidad de reacciones adversas sistémicas.
Travoprost puede ser utilizado simultáneamente con otros medicamentos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un fármaco por vía oftálmica, la aplicación de los medicamentos debe espaciarse por lo menos en cinco (5) minutos.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).
Cuando Travoprost vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciarse la administración de Travoprost al día siguiente.

Población pediátrica:
Se puede utilizar Travoprost en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a <18 años con la misma posología que en adultos. Sin embargo, los datos en el grupo de edad de 2 meses a <3 años son limitados.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Travoprost en niños menores de 2 meses.

Contraindicaciones:

Travof® SP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	hipersensibilidad, alergia estacional
Trastornos psiquiátricos	No conocida	depresión, ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	cefalea
	Raras	mareo, defecto del campo visual, disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	hiperemia ocular
	Frecuentes	hiperpigmentación del iris, dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, prurito en el ojo, irritación ocular
	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, iritis, inflamación de cámara anterior, queratitis, queratitis puntiforme, fotofobia, secreción ocular, blefaritis, eritema del párpado, edema periorbital, prurito en el párpado, agudeza visual disminuida, visión borrosa, lagrimeo aumentado, conjuntivitis, ectropión, catarata, costra en margen de párpado, crecimiento de las pestañas
	Raras	iridociclitis, herpes simplex oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, edema conjuntival, halo visual, folículos conjuntivales, hipoestesia del ojo, triquiasis meibomitis, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, astenopía, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas
	No conocida	edema macular, surco palpebral hundido
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones
	Raras	frecuencia cardiaca irregular, frecuencia cardiaca disminuida
	No conocida	dolor torácico, bradicardia, taquicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Raras	presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada, hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	tos, congestión nasal, irritación de garganta
	Raras	disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, disfonía, rinitis alérgica, sequedad nasal
	No conocida	empeoramiento del asma, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Raras	úlcera péptica reactivada, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, boca seca
	No conocida	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	hiperpigmentación de la piel (periocular), cambio de color de la piel, textura anormal del pelo, hipertricosis
	Raras	dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eritema, erupción, cambios de color del pelo, madarosis
	No conocida	prurito, crecimiento anormal del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	dolor musculoesquelético, artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	astenia
Exploraciones complementarias	No conocida	antígeno prostático específico elevado

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.

Precauciones y Advertencias:

Cambio de color del ojo:
Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisáceo, marrón amarillenta o marrón verdoso; no obstante, también se ha observado en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

Cambios periorbitales y del párpado:
La utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en un 0,4% de los pacientes.
También se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.
Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.
No se tiene experiencia con TRAVOF® SP en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado o neovascular y sólo hay experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo. Por lo que, TRAVOF® SP puede utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa.

Pacientes afáquicos:
Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F_2 . Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVOF® SP en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores conocidos de riesgo de edema macular quístico.

Iritis/uveítis:
TRAVOF® SP se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis.

Contacto con la piel:
Se debe evitar el contacto de travoprost con la piel ya que se ha demostrado que este presenta absorción transdérmica.
Las prostaglandinas y análogos a las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una parte importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Lentes de contacto:
Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de TRAVOF® SP y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

Población pediátrica:
Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a <3 años (9 pacientes) son limitados. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.
En niños <3 años de edad que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej.

trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.
No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de TRAVOF® SP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/contracepción:
TRAVOF® SP no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas.
Embarazo:
TRAVOF® SP tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido.
TRAVOF® SP no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.
Lactancia:
Se desconoce si travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. No se recomienda la utilización de TRAVOF® SP en mujeres en periodo de lactancia.
Fertilidad:
No existen datos en relación a los efectos de TRAVOF® SP sobre la fertilidad humana.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis. Es muy poco probable que se produzca una sobredosificación en el sitio de aplicación, pero en el caso de ocurrir, el fármaco puede eliminarse del ojo(s) con agua tibia. En caso de sospecha de ingestión oral se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas llevando al paciente a un centro hospitalario.

TRAVOF T SP

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro Nº 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.
Paraguay: Venta bajo receta médica. Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada. Reg. Prof. 2708. Venta autorizada por DINAVISA. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología en el Hospital del Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni; sito en Avda. Gral. Santos y T.S. Mongelos. Tel: (021) 220 – 418. Asunción – Paraguay.
República Dominicana: Venta bajo receta médica. Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.
Uruguay: Todo medicamento es potencialmente tóxico. En caso de intoxicación, llamar al C.I.A.T. – Tel: 1722

Elaborado y distribuido en Chile por
Laboratorios SAVAL S.A.
DIVISIÓN OFTALMER NICOLICH
Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4.600
Renca, Santiago.
www.savalcorp.com

Descripcion:

Travof T SP contiene dos sustancias activas: Travoprost y Timolol maleato. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la presión intraocular en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Travoprost 0,004 g
Timolol (como maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 2,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados antiglaucoma y mióticos, código ATC: S01ED51.

Mecanismo de acción:
TRAVOF- T SP contiene dos sustancias activas: travoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.
Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2 , es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. La reducción de la PIO en humanos se inicia aproximadamente 2 horas tras la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. La reducción significativa de la presión intraocular puede mantenerse con una dosis única durante períodos superiores a 24 horas.

Timolol es un agente bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Farmacología secundaria
Travoprost aumentó significativamente el flujo sanguíneo de la papila óptica en conejos tras 7 días de administración tópica por via oftálmica (1,4 microgramos, una vez al día).

Efectos farmacodinámicos
Efectos clínicos:
Según la literatura en un ensayo clínico controlado de 12 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 a 10 mmHg. La no inferioridad de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución frente a latanoprost 50 microgramos/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.

En un ensayo clínico controlado de 3 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 27 a 30 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana fue de 9 a 12 mmHg y fue hasta 2 mmHg superior al de travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y de 2 a 3 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media de la mañana (8AM-24 horas después de la última dosis de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución) en comparación con travoprost en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En dos ensayos clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana fue de 7 a 9 mmHg. Las reducciones de la PIO media fueron no inferiores, aunque numéricamente más bajas, que las alcanzadas con el tratamiento concomitante con travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y timolol 5 mg/ml administrado una vez al día por la mañana.

En un ensayo clínico controlado, de 6 semanas, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 24 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución (conservante-polyquaternium-1) administrado una vez al día por la mañana fue de 8 mmHg, equivalente a la de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución (conservante-cloruro de benzalconio).

En estos ensayos los criterios de inclusión fueron comunes a excepción del criterio de la PIO basal y de la respuesta al tratamiento previo de la PIO. En el desarrollo clínico de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución se incluyeron pacientes no tratados previamente y pacientes en tratamiento. La respuesta insuficiente a la monoterapia no fue un criterio de inclusión.

Los datos existentes sugieren que la administración por la noche podría tener algunas ventajas en la reducción de la PIO media. Cuando se recomienda la administración por la mañana en vez de por la noche, se debería considerar la comodidad del paciente y la probabilidad de cumplimiento del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Travoprost y timolol se absorben a través de la córnea. Travoprost es un profármaco en forma de éster que se hidroliza rápidamente a ácido libre activo en la córnea. Después de administrar travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución PQ una vez al día en sujetos sanos (N=22) durante 5 días, travoprost ácido libre no fue cuantificable en muestras de plasma de la mayoría de los sujetos (94,4%) y generalmente no fue detectable una hora después de la administración. Las concentraciones oscilaron desde 0,01 a 0,03 ng/ml cuando pudieron valorarse (límite de cuantificación del método ≥ 0,01 ng/ml). Tras la administración de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución una vez al día, el estado estacionario medio de timolol Cmáx fue de 1,34 ng/ml y la Tmáx fue aproximadamente de 0,69 horas.

Distribución:
Después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, travoprost ácido libre puede determinarse en el humor acuoso de animales durante las primeras horas y en el plasma humano únicamente durante la primera hora. Timolol puede determinarse en el humor acuoso humano después de la administración oftálmica de timolol y en el plasma hasta 12 horas después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución.

Biotransformación:
La metabolización es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías sistémicas de metabolización son paralelas a las de la prostaglandina endógena F2 , las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis -oxidativa de la parte superior de la cadena. Timolol se metaboliza por dos vías. Una ruta produce una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y la otra forma una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. La t1/2 plasmática de timolol después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución es de 4 horas.

Eliminación:
Travoprost ácido libre y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Menos del 2% de una dosis oftálmica de travoprost se recuperó en orina como ácido libre. Timolol y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado en la orina y el resto se excreta, también en orina, en forma de metabolitos.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En monos, la administración de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución dos veces al día mostró inducir un aumento de la fisura palpebral y aumentar la pigmentación del iris de forma similar a la observada con la administración oftálmica de prostanoides.
En cultivos de células corneales humanas y tras administración oftálmica en conejos, travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución conservado con polyquaternium-1 produjo mínima toxicidad en la superficie ocular, en comparación con el colirio conservado con cloruro de benzalconio.

Travoprost:
La administración oftálmica tópica de travoprost en monos a concentraciones de hasta 0,012% en el ojo derecho, dos veces al día durante un año, no provocó toxicidad sistémica.

Se consultan estudios de toxicidad de reproducción con travoprost por vía sistémica en ratas, ratones y conejos. Los hallazgos de embrioletalidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad se relacionan con la actividad agonista del receptor PF del útero. En ratas gestantes, la administración sistémica de travoprost a dosis de más de 200 veces la dosis clínica durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones. Se detectaron niveles bajos de radioactividad en el líquido amniótico y en los tejidos fetales de ratas gestantes a las que se administró 3H-travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones (180 pg/ml y 30 pg/ml plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

Timolol:
Datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que timolol no presenta especial riesgo en humanos. Estudios de toxicidad sobre la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos

en el desarrollo posnatal (7.000 veces la dosis clínica) y un incremento de resorción fetal en conejos (14.000 veces la dosis clínica).

Indicaciones:

TRAVOF- T SP está indicado en adultos para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas oftálmicos.

Posología y Administración:

Posología
Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:
La dosis es de una gota de TRAVOF- T SP en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s) una vez al día por la mañana o por la noche. Debe administrarse cada día a la misma hora.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática y renal:
No se encuentran estudios realizados con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
Travoprost contiene literatura de estudios en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 ml/min). No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.
Es poco probable que pacientes con insuficiencia hepática o renal requieran un ajuste de la dosis con TRAVOF- T SP.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración
Uso oftálmico.

TRAVOF- T SP es una solución estéril que no contiene preservantes. Debe instruirse a los pacientes para que se laven las manos antes de usarlo y evitar tocar los ojos y las áreas circundantes con la punta del envase ya que se podría dañar el ojo.

Debe instruirse a los pacientes que las soluciones oftálmicas, si se usan de manera incorrecta, pueden contaminarse con bacterias comunmente conocidas y causar infecciones oculares. Usar soluciones contaminadas puede ocasionar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de visión.
Para prevenir la contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con el tapón cuentagotas del frasco.

La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos durante 2 minutos. Esto puede producir una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos.

Cuando TRAVOF- T SP vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciar la administración de TRAVOF- T SP al día siguiente.
Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto blandas antes de la aplicación de TRAVOF- T SP y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave y distrofias corneales.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad
En ensayos clínicos que incluyeron 2.170 pacientes tratados con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, la reacción adversa notificada con más frecuencia relacionada con el tratamiento fue hiperemia ocular (12,0%).

Resumen tabulado de reacciones adversas
En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. Se distribuyen según la clasificación de órganos y sistemas y se clasifican según el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Para mayores antecedentes, ver **PDF adjunto**.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las 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.

Precauciones y Advertencias:

Efectos sistémicos:
Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, travoprost y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente beta adrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de RAMs sistémicas después de administración oftálmica tópica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver “Posologia y forma de administración”.

Trastornos cardiacos:
En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares:
Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:
En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico.
TRAVOF- T SP se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:
Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Debilidad muscular:
Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Enfermedades corneales:
Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

Desprendimiento coroidal:
Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Otros agentes betabloqueantes:
Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un medicamento betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.

Anestesia quirúrgica:
Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Hipertiroidismo:
Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Contacto con la piel:
Las prostaglandinas y los análogos de las prostaglandinas son sustancias biológicamente activas que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar el contacto directo con el contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una cantidad importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Reacciones anafilácticas:
Los pacientes con historial de atopía o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, durante el tratamiento con betabloqueantes, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante:
Timolol puede interaccionar con otros medicamentos.
No se recomienda la administración local de dos prostaglandinas.

Efectos oculares:
Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio de color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisácea, marrón amarillenta y marrón verdosa; no obstante, también se ha observado

en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse de un tono más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

En ensayos clínicos controlados se ha notificado que la utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado.

Se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.

Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios se observaron aproximadamente en la mitad de los pacientes de los ensayos clínicos y consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.

Se ha observado que travoprost provoca un ligero aumento de la fisura palpebral en estudios con monos. No obstante, este efecto no se observa en la literatura de los estudios clínicos y se considera que es específico de la especie.

No se dispone de experiencia con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado, o neovascular y sólo se dispone de experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F2 . Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVOF- T SP en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular cistoide.

En pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis y en pacientes con una inflamación intraocular activa, TRAVOF- T SP debe utilizarse con precaución.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de TRAVOF- T SP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden ocurrir. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.
TRAVOF- T SP también puede causar alucinaciones, mareo, nerviosismo y/o fatiga que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se presentan estos síntomas.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción
TRAVOF- T SP no debe utilizarse en mujeres que pueden quedarse embarazadas a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:
Travoprost tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido.No se dispone de datos, o éstos son limitados, relativos al uso de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución o de cada uno de los componentes en mujeres embarazadas. No debe utilizarse timolol durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida, si se administra TRAVOF- T SP hasta el parto.

No debe utilizarse TRAVOF- T SP durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver “Posología y forma de administración”.

Lactancia:
Se desconoce si travoprost procedente del colirio se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna teniendo el potencial de causar reacciones adversas graves en el niño lactante. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver “Posología y forma de administración”.
No se recomienda el empleo de TRAVOF- T SP en mujeres en período de lactancia.

Fertilidad:
No existen datos en relación a los efectos de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos de travoprost ni timolol sobre la fertilidad con dosis más de 250 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con travoprost o timolol.
Cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia.
El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (p. ej. disminución de frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.
Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los medicamentos antidiabéticos.
Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.

Sobredosificación:

No es probable que se produzca una sobredosis tópica con TRAVOF- T SP ni que se asocie con toxicidad.

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por betabloqueantes sistémicos pueden incluir bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca.
Si se produce una sobredosis con TRAVOF- T SP, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento.
Timolol no se dializa fácilmente.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco. Descartar el remanente.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TREX / TREX FORTE

Antibiótico



Bibliografia:

Ficha técnica del producto azitromicina 500 mg comprimidos recubiertos; azitromicina 250 mg polvo para suspensión oral; azitromicina 40 mg/ml polvo para suspensión oral, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fecha revisión: 13/12/23

Descripcion:

TREX y TREX Forte, contienen azitromicina, un antibiótico macrólido semisintético

Composición:

TREX COMPRIMIDOS
Cada comprimido recubierto de TREX contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 500 mg.
Excipientes c.s.: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

TREX® SUSPENSIÓN ORAL
TREX® Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 200 mg
Excipientes c.s.: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

TREX® FORTE SUSPENSION ORAL
TREX® FORTE Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 400 mg
Excipientes c.s.: a De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

TREX Comprimidos: Envase con 3 y 6 comprimidos recubiertos
TREX Suspensión oral: Envase de 15 y 30 mL
TREX Forte Suspensión oral: Envase de 20 y 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: macrólidos, código ATC: J01 FA10.

Mecanismo de acción:
Azitromicina es un antibiótico macrolido que pertenece al grupo de los azálidos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:
Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (µg/ml) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8
Haemophilus spp.	≤ 4		
Streptococcus spp.	≤ 0,5	1	≥ 2

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

Rango europeo de resistencia adquirida:

SENSIBLES

Aerobios gram positivos	
Streptococcus alfa hemolíticos (Grupo viridans)	
*Streptococcus pneumoniae**	1-57%
Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A) *	0-31%
Otros estreptococos	
Staphylococcus aureus meticilin-sensible*	
Aerobios gram negativos	
*Haemophilus influenzae**	≤ 1%
Haemophilus parainfluenzae	
Moraxella catarrhalis	0-2,5%
Legionella pneumophila	
*Neisseria gonorrhoeae**	
Haemophilus ducreyi	< 1%
Anaerobios	
Bacteroides fragilis y Bacteroides spp.	
Peptococcus spp.	
Peptostreptococcus spp.	
Fusobacterium necrophorum	
Otros microorganismos	
Chlamydia pneumoniae (TWAR)	< 1%

*Mycoplasma pneumoniae**	< 1%
*Chlamydia trachomatis**	< 1%
*Mycoplasma hominis**	
Treponema pallidum	
Mycobacterium avium-intracelular	

RESISTENTES

Aerobios gram positivos

Staphylococci meticilin-resistentes

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

Acinetobacter

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos microorganismos, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:
La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50S del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.
Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo Enterococcus faecalis y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.
Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo ß-lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de ß-lactamasas.
Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (tmax) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días. En voluntarios ancianos (>65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Distribución:
La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 µg/ml y un 7% a 2 µg/ml.
Los estudios de farmacocinética han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aun cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM90 de los patógenos habituales.
No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación:
Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitosno parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinéticas en situaciones clínicas especiales:
En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos. En pacientes con alteración renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC0-120 (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), Cmax (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CLr (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que la recuperación urinaria de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios preclínicos, en los que se alcanzaron concentraciones de fármaco 40 veces superiores a las que se alcanzarán en la práctica clínica, se ha visto que azitromicina produce fosfolipidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas apreciables. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de azitromicina en humanos.
Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Azitromicina está indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior y superior, tracto urinario, piel y tejidos blandos causados por microorganismos sensibles, demostrado por antibiograma.
Tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debido a *Chlamydia trachomatis*. También está indicada en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debidas a *Neisseria gonorrheae* no multirresistente.

Usos clínicos:
Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía. Exacerbación de enfermedad crónica obstructiva pulmonar debido a *H. Influenzae, M, Catarrahalis y S. Pneumoniae.*

Infección leve o moderada del tracto respiratorio superior incluyendo laringitis, faringitis, tonsilitis, sinusitis causadas por *S. Pyogenes.* Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario y de trasmisión sexual no complicadas (uretritis, endocervicistitis) causadas por *Clamydia trachomatis*. De igual forma está indicada en infecciones genitales provocadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente y *Ureaplasma urealyticum*.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica
Forma de administración: Vía oral

Dosis usual adultos:
En el tratamiento de las enfermedades sexuales producidas por microorganismos sensibles, la dosis recomendada es de 1 g como dosis oral única.
Para todas las otras indicaciones, la dosis recomendada es de 1,5 g (dosis total) administrados como 500 mg diario durante 3 días. Como una alternativa, la misma dosis total se puede administrar durante 5 días, administrando 500 mg el primer día y luego 250 mg diarios durante los días 2 a 5.

Dosis pediátrica usual (Niños mayores de 2 años):
Se administra como una dosis única al día. La dosis usual en niños es de 10 mg/Kg/día una vez al día por 3 días o como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada en 5 días utilizando 10 mg/Kg/día (sin sobrepasar los 500 mg), durante el primer día, seguido de 5 mg/Kg/día una vez al día durante los días 2 al 5 (sin

sobrepasar 250 mg diarios). Para el tratamiento de Faringoamigdalitis en niños se recomienda administrar 12 mg/Kg/día una vez al día por 5 dias (sin sobrepasar 500 mg diarios). En pacientes con daño hepático leve a moderado, es posible usar el mismo rango de dosis que en los pacientes con función hepática normal.

Forma de administración:
Vía oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a azitromicina, a otros antibióticos macrólidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición de los medicamentos.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de este antibiotico. La azitromicina no ha mostrado potencial mutagénico en las pruebas estándar de laboratorio (ensayo de linfoma de ratón, ensayo clastogénico en linfocitos humanos y ensayo clastogénico en la médula ósea de ratón).

Reacciones Adversas:

La mayoría de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante la experiencia post-comercialización de las formas orales de azitromicina, se han descrito, además de las ya mencionadas, las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve.
- Trastornos psiquiátricos: reacciones de agresividad, nerviosismo, agitación y ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia e hiperactividad. De forma excepcional, alteración del gusto.
- Trastornos del oído y del laberinto: alteraciones en la audición, incluyendo disminución de la misma, sordera y/o tinnitus.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Arritmias ventriculares incluyendo taquicardia, hipotensión. Raros: casos de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos/diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.
- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.
- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias.
- Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: vaginitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal).

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.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:
Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.
Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

No hay datos acerca del uso de azitromicina en pacientes con enfermedad hepática grave (Child-Pough clase C). Si se considera imprescindible su administración, se deberá vigilar de forma periódica la evolución de las pruebas de función hepática.

El uso de antibióticos, entre ellos azitromicina, puede producir alteraciones en la flora habitual del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile.* Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, tales como hongos.

Como se ha visto con el tratamiento con otros macrólidos, en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o problemas en la repolarización cardíaca, se ha asociado al riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsades de pointes. Un efecto similar con azitromicina no puede descartarse por completo en los pacientes de mayor riesgo.

Este medicamento se debe administrar sólo cuando se cuenta con respaldo de la existencia de una infección o con una fuerte sospecha de que se trata de una infección bacteriana, de lo contrario existe un mayor riesgo de desarrollar resistencia a azitromicina.

Debe administrarse con precaución a pacientes con miastenia gravis. Se ha informado que la administración de azitromicina a este tipo de pacientes puede producir la aparición de síntomas miasténicos o producir la exacerbación de la enfermedad.

Su uso no se recomienda en pacientes con neumonía que no respondieron apropiadamente a la terapia oral debido a que la enfermedad está en un estado moderado a grave. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con neumonía, los cuales presentan de factores de riesgo (fibrosis quística, sospecha de infecciones causadas por bacterias nosocomiales, pacientes hospitalizados, ancianos, pacientes debilitados, o pacientes inmunosuprimidos significativamente).

Se han reportado casos de Torsades de Pointes durante la vigilancia post-comercialización en pacientes que reciben azitromicina, como así también con otros antibióticos del tipo macrólido. Un estudio reciente sugiere un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares en personas tratadas con azitromicina en comparación con pacientes tratados con otros antibióticos.

Dado que los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados a los medicamentos, se debe tener especial cuidado en evaluar el conjunto de sus prescripciones.

Los profesionales de la salud, especialmente médicos prescriptores, deben estar conscientes del potencial de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando se prescriba, dispense o administre fármacos antibacterianos, especialmente en pacientes ancianos, polimedicados y/o con patologías cardíacas de base.

En el tratamiento con macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, involucrando un riesgo de arritmia cardíaca y Torsade de pointes. Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, el que puede ser fatal, al evaluar los riesgos y beneficios del uso de azitromicina en los grupos de riesgo que incluyen:

• Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
• Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas que se sabe prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clases IA (quinidina, procainamida) y III (amiodarona, sotalol), agentes antipsicóticos (haloperidol), antidepresivos (amitriptilina), domperidona y fluoroquinolonas.
• Pacientes con trastornos electrolíticos y afecciones proarrítmicas particularmente en casos de hipokalemia e hipomagnesemia no corregidas.
• Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.
• Pacientes mayores: pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT.

Se han observado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina o cloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos debido al posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Advertencias sobre excipientes para Trex suspensión oral y Trex Forte suspensión oral:
Este medicamento contiene sacarosa.
Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No hay evidencias que sugieran que azitromicina pueda tener algún efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no ponen de manifiesto que haya efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo del feto. Azitromicina sólo deberá usarse durante el embarazo cuando no haya otra alternativa disponible.

Lactancia:
No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. La seguridad de uso en humanos durante la lactancia no ha sido establecida. En mujeres en período de lactancia no debe utilizarse azitromicina o de ser necesario su uso, debe suprimirse la lactancia.

Interacciones:

Se ha descrito que el uso de otros antibióticos macrólidos en pacientes que reciben medicamentos que se metabolizan por el citocromo P-450 puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de estos últimos. Aunque estas interacciones no se han observado en los estudios realizados con azitromicina se recomienda, no obstante, tener precaución cuando se administren de forma simultánea.

La siguiente información sobre interacciones se refiere a las formas orales de azitromicina:

Ergotamínicos:
Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina.

Ciclosporina:
Algunos antibióticos macrólidos interfieren el metabolismo de la ciclosporina. En ausencia de datos concluyentes de estudios farmacocinéticos o clínicos sobre la potencial interacción entre azitromicina y ciclosporina, debe tenerse precaución cuando se administran simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

Digoxina y colchicina:
Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Antiácidos:
En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron hasta en un 30%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cimetidina:
En un estudio realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

Nelfinavir:
La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de nelfinavir y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su Cmax. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No obstante, se aconseja controlar la posible aparición de efectos secundarios conocidos de azitromicina cuando se administre con nelfinavir.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:
En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico, por lo que se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Zidovudina Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina no afectaron los niveles plasmáticos ni la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo.
Terfenadina
En estudios de farmacocinética no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Rifabutina:
Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal de su asociación con azitromicina.

Teofilina:
En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacción farmacocinética entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Carbamazepina:
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo.

Metilprednisolona:
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Didanosina:
La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg de azitromicina y didanosina en 6 sujetos, no pareció afectar la farmacocinética de didanosina comparada con un placebo.

Efavirenz:
La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administre con efavirenz.

Fluconazol:
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administra con fluconazol.

Indinavir:
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días. No es necesario ajustar la dosis de azitromicina cuando se administre junto con indinavir.

Trimetoprim-Sulfametoxazol:
La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios. No es necesario ajustar la dosis.

Hidroxicloroquina o Cloroquina:
Datos observacionales han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Se debe llevar a cabo una consideración igualmente cuidadosa del equilibrio entre los beneficios y riesgos antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando cloroquina, debido a la posibilidad de un riesgo similar con la cloroquina.

Sobredosificación:

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultas a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TRIM 300

Regulador de la función motora digestiva



Descripcion:

TRIM 300 contiene trimebutina, un regulador de la función motora digestiva

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Trimebutina maleato 300 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Se observa un significativo efecto de primer paso para esta droga, es decir, gran parte de la Trimebutina absorbida es transformada a un metabolito activo, la N-mono-desmetil trimebutina, antes de alcanzar la circulación sistémica. La formulación de acción prolongada tiene una vida media más larga. Las diferencias observadas para las constantes de eliminación y las vidas medias de eliminación se deben al hecho de que la fase de absorción de la formulación de acción prolongada persiste después que la fase de distribución ha terminado. Esto faculta la administración cada 12 horas.

Indicaciones:

Indicado en Síndrome de Intestino Irritable: colopatías funcionales, colon irritable, colon inestable, colon espástico, y sus manifestaciones como espasmos intestinales, disfunción cólica, crisis alternantes de diarrea y estreñimiento, meteorismo, dolor y distensión abdominal, constipación, secuelas de gastrectomía, dispepsias.

Posología y Administración:

Vía Oral.

Dosis usual: 1 comprimido de 300 mg, 2 veces al día (en la mañana y en la noche), durante un período mínimo de 20 días, administrado inmediatamente antes de las comidas.

Contraindicaciones:

Trimebutina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.
No administrar en pacientes con miastenia gravis.
No se recomienda su utilización durante el embarazo y lactancia.
No usar en Fenilcetonuria.

Reacciones Adversas:

Trimebutina es bien tolerado.

En forma aislada se ha reportado constipación, vómitos, rash cutáneo, cefalea, ligera hipotensión. Los pacientes más sensibles pueden acusar cansancio, somnolencia o lascitud. Todos estos efectos adversos fueron benignos y reversibles al cesar la medicación.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda instruir a pacientes sobre la propiedad anestésica de la mucosa bucal a fin de evitar que este se alarme innecesariamente. No se debe asociar con fármacos anticolinérgicos por ser antagónicos. Debe controlarse la aparición de leucopenia y los efectos adversos señalados. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad hepática, cardíaca o renal, ajustando la dosis en caso necesario.

Interacciones:

Al coadministrar procainamida con trimebutina puede resultar un efecto antivagal aditivo sobre la conducción nodal atrioventricular. Este efecto con procainamida no está bien documentado. No existe más información al respecto. No se debe asociar con fármacos anticolinérgicos por ser antagónicos.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25 °C.Proteger de la luz y humedad.

TRIOFENO

Antigripal



Descripcion:

TRIOFENO es un antigripal, compuesto por pseudoefedrina, ibuprofeno y clorfenamina.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Ibuprofeno: 200 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato: 30 mg
Clorfenamina Maleato: 2 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 20 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Este producto es una asociación constituida por Ibuprofeno, Pseudoefedrina y Clorfenamina.
Formulado para ser prescrito en el alivio de los síntomas molestos del resfriado común.

La asociación esta indicada para el alivio temporal de la congestión nasal, la cefalea y la fiebre producida por estados gripales o por el resfrío común. Es útil también en la congestión nasal causada por infecciones o inflamación y también en casos de sinusitis.

Ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroidal con actividad analgésica, antipirética.
La acción antiinflamatoria de Ibuprofeno se debe a la inhibición de la síntesis y/o liberación de prostaglandinas, es decir, inhibe a la enzima ciclooxigenasa; da lugar a una disminución de la formación de precursores de las prostaglandinas y de los tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Ibuprofeno probablemente produce antipiresis por acción en el hipotálamo, con un incremento en la disipación del calor como resultado de la vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo periférico.
La droga no posee propiedades de estimulación glucocorticoide o adrenoglucocorticoide y no tiene acción uricosúrica.
Se absorbe por vía oral en forma rápida, pero los alimentos disminuyen la velocidad de absorción. Su unión a las proteínas plasmáticas es muy alta (98%) y se metaboliza en el hígado. El tiempo hasta alcanzar su efecto máximo es de 1 a 2 horas. Inhibe de manera reversible la agregación plaquetaria, pero menos que el ácido acetilsalicílico. La recuperación de la función plaquetaria se produce en el plazo de un día después de suspender el tratamiento.
Ibuprofeno inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangramiento, pero no afecta el tiempo de protrombina.

Pseudoefedrina actúa sobre los receptores -adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio produciendo

vasoconstricción y con ello una acción descongestionante gradual y constaste. Actúa sobre las membranas mucosas nasales inflamadas, reduciendo la hiperemia tisular, el edema y la congestión nasal, aumentando por ende la permeabilidad de las vías respiratorias nasales.
Puede aumentar el drenaje de las secreciones de los senos paranasales y permeabilizar los conductos obstruidos de las trompas de Eustaquio, siendo de gran utilidad en pacientes con infección o inflamación ótica.
A diferencia de la aplicación de descongestionantes tópicos, Pseudoefedrina no produce congestión de rebote.

Clorfenamina es un antihistamínico H1 derivado de la propilamina. La clorfenamina es capaz de antagonizar muchas de las acciones estimulantes de la histamina a nivel principalmente de los vasos sanguíneos y músculo liso bronquial. Es un débil antagonista del broncoespasmo inducido por reacciones antígeno - anticuerpo. Clorfenamina es eficaz en antagonizar la histamina que produce un aumento de la permeabilidad capilar, formación de edema, rubor y prurito, síntomas que generalmente están presentes en el resfrío común asociado con tos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
Aproximadamente el 80% de la dosis oral de Ibuprofeno es absorbida en forma rápida desde el tracto gastrointestinal. El rango de absorción es lento y las concentraciones plasmáticas son reducidas cuando Ibuprofeno comprimidos o suspensión son administrados junto a alimentos; sin embargo, la extensión de la absorción no es afectada. Cuando la droga es administrada con alimentos, el peak de concentración plasmática de Ibuprofeno se reduce en un 30 - 50 % y el tiempo para lograr el peak de concentración se retrasa en 30 - 60 minutos. La absorción de Ibuprofeno no parece ser afectada con la administración concomitante de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o de magnesio.

En adultos, la biodisponibilidad oral de Ibuprofeno (medido por el peak de concentración plasmática y extensión de la absorción) es similar para la administración de comprimidos tradicionales o suspensión. Sin embargo, el tiempo para alcanzar el peak de concentraciones plasmáticas fue de 120 y 47 minutos luego de la administración de cada forma farmacéutica, respectivamente. Después de la administración de una sola dosis de Ibuprofeno 200 mg como suspensión o comprimido tradicional, en adultos, los peak de concentraciones plasmáticas fueron 19 o 20 µg/mL, respectivamente.

Luego de la administración de una dosis de Ibuprofeno 200 mg a adultos o 10 mg/kg en niños con fiebre el área bajo la curva de Ibuprofeno aparece incrementada en los niños. Esta diferencia puede ser resultante de la edad o del cambio en el volumen de distribución debido a la fiebre, y también, a la variabilidad de las dosis administradas al paciente pediátrico (basado en el peso corporal).

Pseudoefedrina es rápida y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal y no hay evidencia de metabolismo de primer paso. La administración con alimentos no modifica su absorción. Luego de una administración oral de 60 – 120 mg de Pseudoefedrina clorhidrato como solución oral, los peak de concentración plasmática son de alrededor de 180 a 300 o 397 a 422 ng/mL respectivamente. Estas concentraciones se alcanzan en 1,39 a 2 hrs o 1,84 a 1,97 horas respectivamente.
Luego de la administración oral de 60 mg de Pseudoefedrina clorhidrato, como comprimidos o solución oral, la descongestión se alcanza a los 30 minutos y persiste por 4 a 6 horas.

Clorfenamina presenta buena absorción por vía oral. Por esta vía el alivio de la reacción alérgica generalmente aparece entre 15 a 30 minutos. La duración de la acción es variable pero los síntomas son aliviados durante 3 a 6 horas. Los alimentos no disminuyen la absorción de clorfenamina.

Distribución
El volumen de distribución de Ibuprofeno reportado es alrededor de 0,11 a 0,18 L/kg. Los datos sugieren que el volumen de distribución puede ser afectado por la edad o la fiebre, aunque, la diferencia no tiene importancia clínica. Aproximadamente 90 - 99% de la dosis se une a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina.

Ibuprofeno y sus metabolitos cruzan la placenta en ratas y conejos. En estudios preliminares, Ibuprofeno no fue detectado en la leche de las mujeres durante la lactancia.

Pseudoefedrina presenta un volumen de distribución de 2.4 a 2.6 L/Kg
Se presume que pseudoefedrina atraviesa la barrera placentaria, y la barrera hematoencefálica.
Pseudoefedrina se distribuye en la leche materna. Cerca del 0,5% de una dosis oral es distribuida a la leche

materna en 24 horas.

Clorfenamina se distribuye al sistema nervioso central, alcanzando el líquido cefalorraquídeo, lo que se demuestra por su capacidad de producir somnolencia. Presenta un volumen de distribución de 3.2 L/Kg. Su unión a proteínas es de 72%. Su vida media es de 12 a 15 horas. La duración de la acción es de 4 a 25 horas. Presenta buena distribución específicamente en los pulmones, riñones, músculo y piel. Pequeñas cantidades de Clorfenamina pasan a la leche materna.

Metabolismo y Eliminación
Las concentraciones plasmáticas de Ibuprofeno parecen declinar de manera bifásica.

La vida media de eliminación terminal reportada en niños es similar a la de los adultos; sin embargo, el clearance total puede ser afectado por la edad o la fiebre. La vida media plasmática de la droga entre 1.8 a 2.4 horas. La vida media en niños es aproximadamente 1.6 horas.
Ibuprofeno es metabolizado vía oxidación a 2 metabolitos inactivos. Alrededor del 80% de la dosis oral es excretada en la orina como estos metabolitos o sus conjugados glucurónidos, dentro de 24 horas. Menos del 10% de la droga es excretada en la orina sin sufrir cambios. La excreción de Ibuprofeno es completa dentro de 24 horas luego de la administración oral. En humanos probablemente ocurre algo de excreción biliar.
Este medicamento no es eliminado mediante hemodiálisis.

Pseudoefedrina sufre entre un 10 a 30% de metabolismo hepático, generándose el metabolito activo Norpseudoefedrina, el cual produce estimulación del sistema nervioso central.

Pseudoefedrina es eliminada principalmente por vía renal (70 a 90%) como droga inalterada dentro de 24 horas. El pH urinario puede afectar la vida media de eliminación de Pseudoefedrina, prolongándola cuando es alcalino (pH 8) y disminuyéndola cuando es ácido (pH 5). Los vida media de eliminación de Pseudoefedrina oscila entre 3-6 y 9-12 horas, cuando el pH urinario es de 5 u 8 respectivamente, mientras que cuando el pH urinario es de 5,8 la vida media de eliminación está entre 5 – 8 horas.

Clorfenamina se metaboliza extensamente en el hígado produciendo principalmente metabolitos inactivos. Se excreta principalmente en la orina (50%) como metabolitos inactivos dentro de 24 horas. Cantidades muy pequeñas de la droga libre aparecen en la orina. La eliminación fecal es menor al 1%. La vida media de eliminación es de 20 horas. Este compuesto no puede eliminarse mediante hemofiltración.

Indicaciones:

TRIOFENO está indicado para el alivio temporal de la congestión nasal, de la cefalea y de la fiebre producida por estados gripales o el resfrío común.

TRIOFENO es útil en el manejo de la congestión nasal causada por infecciones o inflamación de las vías respiratorias y también en casos de sinusitis.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido cada 4 a 6 horas. Dosis máxima 2 comprimidos cada 8 horas (6 comprimidos al día). No administrar por más de 7 días sin consultar al médico.

Este medicamento se debe administrar por vía oral con abundante agua. En caso de malestar estomacal o ardor leve, se recomienda administrar este medicamento junto con los alimentos o con leche.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o componentes de la formulación.
- Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no debe administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas con el Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.
- No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.
- Embarazo y período de lactancia
- Úlcera gastroduodenal activa, estomatitis, o antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación
- Patologías inflamatorias intestinales tales como colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn
- Pacientes con trastornos de la coagulación, hemofilia.
- Pacientes con lupus eritematoso diseminado.
- Pacientes com insuficiencia hepática o renal severo.
- Contraindicado en pacientes con hipertensión severa y enfermedad coronaria y en aquellos que reciben inhibidores de mono amino oxidasa o se encuentran dentro de los 14 días de haber suspendido su administración
- Pacientes con asma o apnea del sueño

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios principales son síntomas gastrointestinales discretos: dispepsia, epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencia, disminución del apetito, cólicos abdominales, constipación.
Estas reacciones adversas pueden ser minimizadas si se administra la dosis junto con los alimentos o con leche.

Otros efectos (que pueden ocurrir con terapias crónicas) incluyen: mareos, cefalea, rash, prurito, tinitus, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal, reacciones hepáticas. Trastornos visuales, necrosis papilar, reacciones alérgicas, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico.

Pseudoefedrina puede causar estimulación moderada en el SNC, especialmente en pacientes sensibles a drogas simpaticomiméticas. Se pueden presentar reacciones tales como nerviosismo, excitabilidad, cansancio, mareos, debilidad e insomnio. Con dosis altas: convulsiones, alucinaciones.
Otros efectos relacionados con este tipo de compuestos incluyen ansiedad, tensión, temblor, palidez, dificultad respiratoria, efectos cardiovasculares, hipertensión, fibrilación atrial, infarto al miocardio, taquicardia, palpitaciones, aumento de la sudoración.

Clorfenamina puede producir somnolencia y sedación en pacientes sensibles. Además se han observado efectos a nivel cardiaco (disritmias, hipotensión), gastrointestinal (anorexia, nauseas, vómito, dolor epigástrico, diarrea o constipación), hematológico (agranulocitosis, anemia aplasica, trombocitopenia), dermatitis, alucinaciones, agitación y ataxia.

Incidencia rara: úlcera gástrica o duodenal con sangramiento y/o perforación, síndrome Stevens Johnson, síndrome de Lyell.

Precauciones y Advertencias:

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Se debe administrar con cuidado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, ya que aumenta el riesgo de hemorragia por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias

gastrointestinales.
Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por eventual aparición de signos y síntomas de ulceración o sangrado del tracto gastrointestinal.

Se han producido reacciones anafilactoídeas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.
Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.
Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardiaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden ocasionar una retención de fluidos además de edema periférico.

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento con AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardiaca o disfunción hepática, glomenulinefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Debe usarse con precaución en alcoholismo activo, predisposición al glaucoma y en glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello de la vejiga y obstrucción pilórica.
Por la pseudoefedrina se debe administrar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, o diabetes mellitus.
Si se produce somnolencia, no desempeñar actividades que requieren estado de alerta.
No administrar a menores de 12 años.

Los efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos de los AINEs pueden enmascarar los signos usuales de una infección, por lo cual se debe controlar cuidadosamente al paciente para detectar el desarrollo de cualquier tipo de infección.

USO GERIÁTRICO
Usar con precaución en pacientes geriátricos (sobre 65 años de edad) por estar más expuestos a disfunción renal o hepática no diagnosticada y porque los efectos secundarios se hacen más severos.
La sobredosificación de Pseudoefedrina en pacientes de más de 60 años puede causar alucinaciones, depresión central y convulsiones.

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido su seguridad en embarazo ni en lactancia. No se recomienda su uso salvo bajo estricta indicación médica.

Interacciones:

La administración concomitante con paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos.
La administración junto con corticoides o alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios (ulceración gastrointestinal).

La administración concomitante con salicilatos, fenilbutazona, indometacina, otros AINEs, mifepristona y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían potenciar los efectos adversos

gastrointestinales.

El uso junto con hipoglicemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglicémico de éstos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa, y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglicemiantes orales unidos a proteínas séricas.

La asociación con probenecid o sulfinpirazona puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando el potencial de toxicidad.

Se debe utilizar con precaución junto a agentes anticoagulantes, trombolíticos o extractos de hierba como Ginko biloba.

Se debe utilizar con precaución junto a antihipertensivos como inhibidores ECA y beta bloqueadores, ya que Ibuprofeno podría disminuir su acción antihipertensiva, y potenciar el riesgo de insuficiencia renal aguda.

Ibuprofeno interacciona con diuréticos del tipo tiazidas, del asa y ahorradores de potasio, contrarrestando el efecto diurético, aumentando el riesgo de insuficiencia renal por disminución del flujo sanguíneo renal. Los niveles de potasio deben ser monitorizados, ya que podrían aumentar con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio y AINEs.

Se ha reportado que Ibuprofeno incrementa las concentraciones plasmáticas y séricas de litio y reduce el clearance renal de litio, también se han observado aumentos plasmáticos de metotrexato, fenitoina y digoxina provocados por la administración conjunta de ibuprofeno, aumentando la toxicidad.

Se han reportado casos aislados de convulsiones con el uso simultáneo de quinolonas y AINEs.

El uso conjunto de ciclosporina o tacrolimus con AINEs, puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad por disminución de la síntesis renal de prostaglandinas. Durante el uso concomitante de estos fármacos la función renal debe ser vigilada.

Zidovudina puede aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes, apareciendo una anemia grave después de una semana de iniciado el tratamiento, por lo que debe mantenerse un control hematológico durante el tratamiento.

Puede aumentar el efecto y la toxicidad de Pseudoefedrina, al administrar concomitantemente con otros agentes simpaticomiméticos o con el radiofármaco Iobenguane I 131, por un aumento extremo de la presión sanguínea. La toxicidad de pseudoefedrina también puede verse aumentada por una disminución de su eliminación renal, al usarse en forma concomitante a bicarbonato de sodio.
No administrar con inhibidores de monoamino oxidasa durante o en el transcurso de 14 días siguientes a la administración de IMAO.

La asociación concomitante con depresores del SNC puede potenciar el efecto sedante del medicamento.

El uso de Pseudoefedrina en conjunto con estimulantes del SNC produce potenciación de los efectos estimulantes de ambos. El uso conjunto de glicósidos digitálicos con Pseudoefedrina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. Con metildopa, a la pseudoefedrina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

El consumo de alcohol potencia los efectos sedantes de la clorfenamina, deteriorando en forma importante los reflejos y la capacidad de manejar vehículos o maquinarias.

Clorfenamina puede aumentar los efectos anticolinérgicos de medicamentos anticolinérgicos, y también puede aumentar la toxicidad de fosfenitoina (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, temblor).

Sobredosificación:

En caso de sobredosis se recomienda acudir de inmediato a un centro asistencial para aplicar las medidas necesarias. Los síntomas más frecuentes de una sobredosis se deben principalmente a pseudoefedrina y se

manifiestan por alteración de la frecuencia cardiaca e hipertensión, convulsiones, vértigo acentuado, pulso irregular, alucinaciones, náuseas o vómitos severos o persistentes, dificultad para respirar, calambres digestivos, cólicos intestinales, alteración del sueño.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz y humedad.
Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No recomiende este producto a otra persona
No repita el tratamiento sin indicación médica.

TRIOVAL

Antigripal



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. Drugdex evaluations, Micromedex paracetamol, con fecha: Febrero de 2012.
3. Drugdex evaluations, Micromedex clorfenamina, con fecha: Julio de 2009.
4. Drugdex evaluations, Micromedex pseudoefedrina: Mayo de 2009.
5. Folleto información al paciente, Instituto de Salud Publica, Chile.

Descripcion:

Trioval es una asociación de paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina. Pertenece a la clase terapéutica Antigripal.

Composición:

TRIO•VAL® GOTAS
Cada 1 ml (24 gotas) de TRIO•VAL® Suspensión oral para gotas contiene:
Paracetamol 120 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato 7,5 mg
Clorfenamina Maleato 0,75 mg
Excipientes c.s.

TRIO•VAL® SUSPENSIÓN
Cada 5 ml de TRIO•VAL® Suspensión oral contienen:
Paracetamol 125 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato 30 mg
Clorfenamina Maleato 2 mg
Excipientes c.s.

TRIO•VAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Cada comprimido recubierto de TRIO•VAL® contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato 60 mg
Clorfenamina Maleato 4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

TRIOVAL® Gotas orales: Estuche con frasco gotario de 15 ml con suspensión oral para gotas
TRIOVAL® Suspensión oral: Estuche con frasco de 100 ml de suspensión oral
TRIOVAL® Comprimidos: Estuche con 10 y 80 comprimidos recubiertos

Es posible que no todas las presentaciones de TRIO•VAL® estén disponibles en todos los países.

Propiedades Farmacológicas:

TRIO•VAL® es una asociación constituida por paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina; que constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común que generalmente cursa con secreción nasal, obstrucción nasal, inflamación de mucosas de los senos paranasales, estornudos, odinofagia, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

Paracetamol proporciona analgesia y antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina, un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea y pseudoefedrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores o el resfrío común.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina a nivel del músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio; este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa como descongestionante a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando la constricción de las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
• Paracetamol: Posee una biodisponibilidad oral entre un 60% a 98%. Se absorbe fácilmente, con un tiempo de vida media de absorción de 4,5 minutos.
La presencia de alimentos reduce la concentración máxima de paracetamol hasta un 49%.
• Pseudoefedrina: No se ha determinado su biodisponibilidad tras la administración oral. Su absorción no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con alimentos. La administración concomitante con hidróxido de aluminio gel, aumenta la absorción de pseudoefedrina.
• Clorfenamina: Posee buena absorción después de su administración oral, con un peak de absorción que ocurre a los 30 minutos, y que disminuye gradualmente durante las siguientes 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

Distribución
• Paracetamol: Posee una unión a proteínas del orden del 10% al 30%. Paracetamol es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Posee un volumen de distribución de 1 a 2 L / Kg y de 0,7 a 1 L / Kg en niños.
• Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución de 2,4 a 2,6 L/Kg.
• Clorfenamina: Se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y en otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3,2 L/Kg en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1,2 a 4,6 L/Kg.

Metabolismo
• Paracetamol: Tras la administración oral aproximadamente el 25% de la droga se metaboliza en el primer paso hepático. Algunos medicamentos que inducen el citocromo P-450 (sulfinpirazona y anticonvulsivantes) pueden aumentar el metabolismo de paracetamol. Posee un tiempo de vida media de 2 a 4 horas.
• Pseudoefedrina: entre un 10 y un 30% de la dosis es metabolizado por el hígado; pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las mono amino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

• Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede ser saturable. Su tiempo de vida media es de 20 horas.

Excreción
• Paracetamol: Entre 1% y 4% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, posee un clearance renal de 13,5 L/h. Los metabolitos de paracetamol son excretados por el riñón. La excreción biliar no es una vía de eliminación importante.
• Pseudoefedrina: Entre un 70% y un 90% de la dosis se recupera como fármaco inalterado dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, sobre todo a pH por encima de 5,5.
• Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y sólo de 3% a 18% se puede recuperar como fármaco inalterado dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance total de 234 a 470 ml/hr/Kg.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la gripe, resfrío y catarro común.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos y niños mayores de 12 años:
• 1 comprimido tres veces al día.

Dosis pediátrica usual:
• Niños de 6 a 12 años, 1 cucharadita de TRIO•VAL® suspensión oral dos a tres veces al día ó 20 gotas de TRIO•VAL® gotas orales 2 a 3 veces al día.

• Niños de 2 a 6 años, 1/2 a 1 cucharadita de TRIO•VAL® suspensión oral dos veces al día ó 15 gotas de TRIO•VAL® gotas orales dos veces al día.

Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, a dexclorfenamina o a cualquier compuesto simpaticomimético.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermedades coronarias graves, hipertensión severa o que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la mono amino oxidasa.

Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol.

Se ha descrito la aparición de exantema pustuloso agudo generalizado en un paciente después de ingerir 500 mg de paracetamol en una sola dosis. También se han descrito casos de erupciones cutáneas tras la administración de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Es menos probable que el uso de paracetamol cause más complicaciones gastrointestinales que el ácido acetilsalicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada, aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimentó rabdomiólisis tras la utilización terapéutica de paracetamol.

Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol. También se ha reportado rush y escalofríos con el uso de este medicamento.

Debido a que pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posible aparición de efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, estas reacciones incluyen anorexia, miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y/o vómitos.

Pseudoefedrina puede causar leve estimulación del SNC, especialmente en pacientes que son hipersensibles a los efectos de los fármacos simpaticomiméticos. Nerviosismo, excitabilidad, inquietud, hipertermia, mareos, debilidad e insomnio pueden ocurrir.

Cefalea y somnolencia han sido reportados.

Pseudoefedrina puede aumentar la irritabilidad del músculo cardiaco y puede alterar la función rítmica de los ventrículos, especialmente cuando se administra en grandes dosis o cuando se administra a pacientes que son hipersensibles a los efectos de las drogas simpaticomiméticas. Pseudoefedrina produce cambios mínimos en el pulso y la presión arterial después de la administración de una dosis única de 60 miligramos (mg). Las dosis únicas de 180 mg produjeron elevaciones menores en la presión arterial sistólica (alrededor de 7 milímetros de mercurio), aumento de la frecuencia cardiaca (alrededor de 9 latidos / minuto), y no produjo cambios en la presión arterial diastólica en sujetos normotensos.

Erupciones cutáneas se desarrollaron en 2 pacientes después de la administración de una combinación que contiene 60 mg pseudoefedrina y 2,5 mg de triprolidina.

Los efectos adversos más comunes de los antagonistas H1 como clorfenamina, son de tipo gastrointestinal. Algunas de estas reacciones incluyen anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea o constipación.

Se han reportado casos aislados de anemia aplástica, agranulocitosis, trombocitopenia y discinesia tras la administración de clorfenamina. La administración de clorfenamina puede causar sedación y somnolencia.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

El uso simultáneo de más de un preparado que contenga paracetamol puede resultar en reacciones adversas (por ejemplo, sobredosis de paracetamol). Los pacientes deben ser advertidos de no tomar múltiples preparados que contienen paracetamol de forma concomitante.

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Paracetamol puede inducir una enfermedad hepática en aquellos pacientes que beben más de 3 bebidas alcohólicas al día.

Como ocurre con otros fármacos simpaticomiméticos, pseudoefedrina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, presión intraocular elevada, falla renal, enfermedades del corazón, hipertrofia prostática o con dificultades para orinar.

Administre con precaución a pacientes geriátricos, ellos pueden ser más sensibles a los efectos de pseudoefedrina en el sistema nervioso central.

Los pacientes deben ser advertidos de suspender el medicamento y consultar a un médico si los síntomas persisten por más de 7 días o en caso de desarrollar nerviosismo, mareos o insomnio durante el tratamiento.

Clorfenamina debe ser administrada con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloro-duodenal, o la obstrucción del cuello vesical.
Los antihistamínicos pueden reducir el volumen y causar espesamiento de las secreciones bronquiales y por lo tanto la obstrucción de las vías respiratorias. Se recomienda que los medicamentos que contengan clorfenamina se utilicen con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obstrucción de la vejiga, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción piloroduodenal, ulcera péptica, hipertrofia prostática.
Los pacientes deben ser advertidos de que la somnolencia u otros síntomas de depresión del SNC pueden generarse con la administración de antihistamínicos de primera generación, incluso en dosis habituales.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: El uso de medicamento que contengan pseudoefedrina se debe evitar durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos sobre del feto tras la administración de pseudoefedrina, un medicamento similar, efedrina, se ha asociado a constricción de los vasos uterinos y disminución del flujo sanguíneo uterino; lo que puede provocar hipoxia fetal.

Lactancia: Pseudoefedrina se excreta en la leche materna y el bebé absorbe de buena manera la cantidad de droga excretada por la leche. Se han observado casos de niños con síntomas de estimulación excesiva durante la lactancia, por lo tanto las madres que dan de mamar deben ser advertidas e instruidas para poder identificar estos síntomas; si se decide administrar pseudoefedrina a una madre que da de mamar.

Interacciones:

El efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos y de las indandionas puede ser potenciado por la administración de paracetamol.

Los anticonvulsivantes (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) son capaces de inducir las enzimas microsomales hepáticas, pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol debido a la mayor conversión de la droga a metabolitos hepatotóxicos. La administración concomitante de diflunisal, isoniazida o sulfinpirazona con paracetamol podría incrementar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, especialmente en casos de sobredosis.

En un estudio controlado, el uso concomitante de colestiramina y paracetamol dio como resultado niveles plasmáticos significativamente más bajos de paracetamol en comparación administrarlo solo.

En un estudio aleatorizado, se evaluó el efecto de paracetamol en la farmacocinética de lamotrigina. Cuando se administran simultáneamente, la vida media y el área bajo la curva de lamotrigina se reducen en un 15% y 20% respectivamente. El clearance renal de lamotrigina aumenta un 7%.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

La actividad anticolinérgica de los alcaloides presentes en la belladona (L-hiosciamina, atropina y escopolamina) puede predisponer al paciente a experimentar una actividad anticolinérgica excesiva, si se administra junto con clorfenamina.

Se han reportado casos de toxicidad por fenitoína después de su administración concomitante con clorfenamina. La administración concomitante de procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

El uso concomitante de pseudoefedrina y los inhibidores de la mono amino oxidasa está contraindicado. Deben transcurrir 14 días entre la suspensión del tratamiento con un inhibidor de la mono amino oxidasa y el inicio de la terapia con pseudoefedrina. El uso concomitante de pseudoefedrina con inhibidores de la mono amino oxidasa conduce a una mayor actividad simpática, dando lugar a una grave hipertensión.

La administración concomitante de dihidroergotamina con pseudoefedrina puede provocar elevación de la presión arterial, por tanto no se recomienda su administración conjunta.

La administración de pseudoefedrina puede alterar el efecto hipotensor de guanetidina o metildopa; pudiendo producirse la pérdida del control en la presión arterial.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: calambres, diarrea, náuseas, vómitos dolor abdominal y convulsiones.

Tratamiento
El tratamiento de la sobredosis incluye la determinación de la magnitud de la ingestión, la clasificación del riesgo, y las medidas a tomar para reducir la morbilidad y la mortalidad.
Si el medicamento ha sido ingerido recientemente, la administración de carbón activado puede reducir la absorción de paracetamol (administrar tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de 1 hora de la ingestión). El tratamiento de la sobredosis incluye la instauración de las medidas generales de apoyo fisiológico, el control de la respiración y manejo hídrico y electrolítico.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

TRIOVAL DÍA y NOCHE

Antigripal



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814

2. Drugdex evaluations, Micromedex paracetamol, con fecha: Febrero de 2012.

3. Drugdex evaluations, Micromedex clorfenamina, con fecha: Julio de 2009.

4. Drugdex evaluations, Micromedex pseudoefedrina: Mayo de 2009.

5. Folleto información al paciente, Instituto de Salud Publica, Chile.

Descripcion:

TRIOVAL Día y Noche es una asociación constituida por dos presentaciones, unas de "día" que contienen paracetamol y pseudoefedrina, y las de "noche" que contienen paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina.

Composición:

COMPOSICIÓN SOBRES
Cada sobre Día con polvo para solución oral contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Excipientes c.s.

Cada sobre Noche con polvo para solución oral contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Clorfenamina maleato 4 mg
Excipientes c.s.

COMPOSICIÓN COMPRIMIDOS
Cada Comprimido Recubierto Día (Blanco) contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido Recubierto Noche (Azul) contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Clorfenamina maleato 4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 20 comprimidos recubiertos (15 día y 5 noche)
Sobres: Envase con 3 sobres (2 día y 1 noche)

Propiedades Farmacológicas:

TRIOVAL es una asociación constituida por dos presentaciones, unas de "día" que contienen paracetamol y pseudoefedrina, y las de "noche" que contienen paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina; ambas formulaciones constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común que generalmente cursa con secreción nasal, obstrucción nasal, inflamación de mucosas de los senos paranasales, estornudos, odinofagia, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

La inclusión de clorfenamina en las presentaciones "noche" potencia la acción descongestionante agregando un efecto antihistamínico que puede ser útil en cuadros sintomáticos con componente alérgico asociado. En personas sensibles, clorfenamina puede producir somnolencia la que, en algunos casos, puede ir acompañada de reducción de reflejos para conducir u operar maquinarias. Esta situación se evita administrando las presentaciones de "día" que no contienen el antihistamínico.

Paracetamol proporciona analgesia y antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina, un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea y pseudoefedrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores, o el resfrío común.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina a nivel del músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio; este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa como descongestionante a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando la constricción de las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción

• Paracetamol: posee una biodisponibilidad oral entre un 60% a 98%. Se absorbe fácilmente, con un tiempo de vida media de absorción de 4,5 minutos.

La presencia de alimentos reduce la concentración máxima de paracetamol en hasta un 49%.

• Pseudoefedrina: No se ha determinado su biodisponibilidad tras la administración oral. Su absorción no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con alimentos. La administración concomitante con hidróxido de aluminio gel, aumenta la absorción de pseudoefedrina.

• Clorfenamina: Posee buena absorción después de su administración oral, con un peak de absorción que ocurre a los 30 minutos, y que disminuye gradualmente durante las siguientes 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

Distribución

• Paracetamol: Posee una unión a proteínas del orden del 10% al 30%. Paracetamol es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Posee un volumen de distribución de 1 a 2 L / kg y de 0,7 a 1 L / kg en niños.

• Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución de 2,4 a 2,6 L/kg.

• Clorfenamina: se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y en otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3,2 L/Kg en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1,2 a 4,6 L/Kg.

Metabolismo

• Paracetamol: Tras la administración oral aproximadamente el 25% de la droga se metaboliza en el primer paso hepático. Algunos medicamentos que inducen el citocromo P-450 (sulfinpirazona y anticonvulsivantes) pueden aumentar el metabolismo de paracetamol. Posee un tiempo de vida media de 2 a 4 horas.

• Pseudoefedrina: entre un 10 y un 30% de la dosis es metabolizado por el hígado; pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las mono amino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

• Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede ser saturable. Su tiempo de vida media es de 20 horas.

Excreción

• Paracetamol: Entre 1% y 4% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, posee un clearance renal de 13,5 L/h. Los metabólitos de paracetamol son excretados por el riñón. La excreción biliar no es una vía de eliminación importante.

• Pseudoefedrina: entre un 70% y un 90% de la dosis se recupera como fármaco inalterado dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, sobre todo a pH por encima de los 5,5

• Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y sólo de un 3% a un 18% se puede recuperar como fármaco inalterado dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance total de 234 a 470 ml/hr/kg.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la gripe, resfrío y catarro común.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Sobres
1 sobre día cada 8 horas y un 1 sobre noche 30 minutos antes de acostarse.

Comprimidos
Comprimidos Día (de color blanco): uno cada 6 u 8 horas.
Comprimidos Noche (de color azul): 1 comprimido 30 minutos antes de acostarse.

Instrucciones de Uso (sobres)
Disolver el contenido de un sobre en una taza con agua recién hervida (200 ml aprox.), agitar y beber bien caliente.

Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, a dexclorfenamina o a cualquier compuesto simpaticomimético.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermades coronarias graves, hipertensión severa o que se encuentren en tratamiento con los inhibidores de la mono amino oxidasa.

Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol.

Se ha descrito la aparición de exantema pustuloso agudo generalizado en un paciente después de ingerir 500 mg de paracetamol en una sola dosis. También se han descrito casos de erupciones cutáneas tras la administración de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Es menos probable que el uso de paracetamol cause complicaciones gastrointestinales que el ácido acetil salicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada y aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes tratados con paracetamol. Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimento rabdomiolisis tras la utilización terapéutica de paracetamol. Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol.

Debido a que pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posible aparición de efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, estas reacciones incluyen miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y / o vómitos.

Pseudoefedrina puede causar leve estimulación del SNC, especialmente en pacientes que son hipersensibles a

los efectos de los fármacos simpaticomiméticos. Nerviosismo, excitabilidad, inquietud, hipertermia, mareos, debilidad e insomnio pueden ocurrir. Dolor de cabeza y somnolencia han sido reportados.

Pseudoefedrina puede aumentar la irritabilidad del músculo cardiaco y puede alterar la función rítmica de los ventrículos, especialmente cuando se administra en grandes dosis o cuando se administra a pacientes que son hipersensibles a los efectos de las drogas simpaticomiméticas. Pseudoefedrina produce cambios mínimos en el pulso y la presión arterial después de la administración de una dosis única de 60 miligramos (mg). Las dosis únicas de 180 mg produjo elevaciones menores en la presión arterial sistólica (alrededor de 7 milímetros de mercurio), aumento de la frecuencia cardiaca (alrededor de 9 latidos / minuto), y no produjo cambios en la presión arterial diastólica en sujetos normotensos.

Erupciones cutáneas se desarrollaron en 2 pacientes después de la administración de una combinación que contiene 60 mg pseudoefedrina y 2,5 mg de triprolidina.

Los efectos adversos más comunes de los antagonistas H1 como clorfenamina, son de tipo gastrointestinal. Algunas de estas reacciones incluyen anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea o constipación.

Se han reportado casos aislados de anemia aplástica, agranulocitosis, trombocitopenia y discinesia tras la administración de clorfenamina. La administración de clorfenamina puede causar sedación y somnolencia.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

El uso simultáneo de más de un preparado que contenga paracetamol puede resultar en reacciones adversas (por ejemplo, sobredosis de paracetamol).

Los pacientes deben ser advertidos de no tomar múltiples preparados que contienen paracetamol de forma concomitante. Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Paracetamol puede inducir una enfermedad hepática en aquellos pacientes que beben más de 3 bebidas alcohólicas al día.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Como ocurre con otros fármacos simpaticomiméticos, pseudoefedrina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, presión intraocular elevada, falla renal, enfermedades del corazón, hipertrofia prostática o con dificultades para orinar.

Administre con precaución a pacientes geriátricos, ellos pueden ser más sensibles a los efectos de pseudoefedrina en el sistema nervioso central.

Los pacientes deben ser advertidos de suspender el medicamento y consultar a un médico si los síntomas persisten por más de 7 días o en caso de desarrollar nerviosismo, mareos o insomnio durante el tratamiento.

Clorfenamina debe ser administrada con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloro-duodenal, o la obstrucción del cuello vesical.

Los antihistamínicos pueden reducir el volumen y causar espesamiento de las secreciones bronquiales y por lo tanto la obstrucción de las vías respiratorias. Se recomienda que los medicamentos que contengan clorfenamina se utilicen con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obstrucción de la vejiga, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción piloroduodenal, ulcera péptica, hipertrofia prostática.

Los pacientes deben ser advertidos de que la somnolencia u otros síntomas de depresión del SNC pueden generarse con la administración de antihistamínicos de primera generación, incluso en dosis habituales.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: El uso de medicamento que contengan pseudoefedrina se debe evitar durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos sobre del feto tras la administración de pseudoefedrina, un medicamento similar, efedrina, se ha asociado a constricción de los vasos uterinos y disminución del flujo sanguíneo uterino; lo que puede provocar hipoxia fetal.

Lactancia: Pseudoefedrina se excreta en la leche materna y el bebé absorbe de buena manera la cantidad de droga excretada por la leche. Se han observado casos de niños con síntomas de estimulación excesiva durante la lactancia, por lo tanto las madres que dan de mamar deben ser advertidas e instruidas para poder identificar estos síntomas; si se decide administrar pseudoefedrina a una madre que da de mamar.

Interacciones:

El efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos y de las indandionas puede ser potenciado por la administración de paracetamol.

Los anticonvulsivantes (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) son capaces de inducir las enzimas microsomales hepáticas, pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol debido a la mayor conversión de la droga a metabolitos hepatotóxicos. La administración concomitante de diflunisal, isoniazida o sulfinpirazona con paracetamol podría incrementar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, especialmente en casos de sobredosis.

En un estudio controlado, el uso concomitante de colestiramina y paracetamol dio como resultado niveles plasmáticos significativamente más bajos de paracetamol en comparación administrarlo solo.

En un estudio aleatorizado, se evaluó el efecto de paracetamol en la farmacocinética de lamotrigina. Cuando se administran simultáneamente, la vida media y el área bajo la curva de lamotrigina se reducen en un 15% y 20% respectivamente. El clearance renal de lamotrigina aumenta un 7%.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

La actividad anticolinérgica de los alcaloides presentes en la belladona (L-hiosciamina, atropina y escopolamina) puede predisponer al paciente a experimentar una actividad anticolinérgica excesiva, si se administra junto con clorfenamina.

Se han reportado casos de toxicidad por fenitoína después de su administración concomitante con clorfenamina. La administración concomitante de procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

El uso concomitante de pseudoefedrina y los inhibidores de la mono amino oxidasa está contraindicado. Deben transcurrir 14 días entre la suspensión del tratamiento con un inhibidor de la mono amino oxidasa y el inicio de la terapia con pseudoefedrina. El uso concomitante de pseudoefedrina con inhibidores de la mono amino oxidasa

conduce a una mayor actividad simpática, dando lugar a una grave hipertensión.

La administración concomitante de dihidroergotamina con pseudoefedrina puede provocar elevación de la presión arterial, por tanto no se recomienda su administración conjunta.

La administración de pseudoefedrina puede alterar el efecto hipotensor de guanetidina o metildopa; pudiendo producirse la pérdida del control en la presión arterial.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: calambres, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y convulsiones.

Tratamiento
El tratamiento de la sobredosis incluye la determinación de la magnitud de la ingestión, la clasificación del riesgo, y las medidas a tomar para reducir la morbilidad y la mortalidad.

Si el medicamento ha sido ingerido recientemente, la administración de carbón activado puede reducir la absorción de paracetamol (administrar tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de 1 hora de la ingestión). El tratamiento de la sobredosis incluye la instauración de las medidas generales de apoyo fisiológico, el control de la respiración y manejo hídrico y electrolítico.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

TRUXIMA

Anticuerpo monoclonal



Descripcion:

Truxima contiene Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética.

Composición:

Cada mL de concentrado contiene 10 mg de rituximab.

Cada frasco ampolla de 50 mL contiene 500 mg de rituximab
Cada frasco ampolla de 10 mL contiene 100 mg de rituximab

Para consultar la lista completa de excipientes, ver archivo pdf adjunto.

Presentaciones:

- Truxima concentrado para solución para perfusión 500 mg/ 50 mL: 1 frasco ampolla de 50 mL
- Truxima concentrado para solución para perfusión 100 mg/ 10 mL: 2 frascos ampollas de 10 mL

Indicaciones:

Truxima está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

- Linfoma no-Hodgkin (LNH):

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.
Truxima está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.
Truxima en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.
Truxima está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

- Leucemia linfática crónica (LLC):

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Truxima o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Truxima y quimioterapia.

- Artritis reumatoide:

Truxima, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).
Truxima ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

- Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica:

Truxima, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave.

UNDERAN

Antiséptico uso externo



Descripcion:

UNDERAN contiene mupirocina, un antiséptico de uso externo

Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene:
Mupirocina 2g (2%)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo con 15 g de ungüento dérmico

Propiedades Farmacológicas:

Mupirocina es una entidad química única, producida por fermentación del microorganismo *Pseudomona fluorescens.* Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se sabe que mupirocina inhibe la síntesis proteica bacteriana mediante la unión reversible y específica a la isoleucil transfer-ARN sintetasa bacteriana.

Este mecanismo de acción hace que mupirocina no muestre resistencia cruzada con cloranfenicol, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina, lincomicina, meticilina, neomicina, penicilina, estreptomicina y tetraciclina.

UNDERAN es bacteriostático a bajas concentraciones, aunque usualmente es bactericida cuando se utiliza en la piel a altas concentraciones.

Mupirocina es un agente antimicrobiano que inhibe principalmente el crecimiento de bacterias gram positivo, tales como *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis, Staphylococcus saprophyticus,* incluyendo cepas resistentes a la meticilina y cepas productoras de betalactamasa. Mupirocina es activo contra *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* beta hemolítico grupo A (incluyendo *S. pyogenes*), *Streptococcus* grupo B (incluyendo *S. agalactiae*), *Streptococcus* grupo C y G y *Streptococcus viridans.*

La absorción sistémica de UNDERAN? siguiente a una aplicación tópica en piel intacta, es mínima y no parece ser apreciable. La aplicación de la droga en pieles traumatizadas o dañadas, puede llevar a penetración en las capas internas de la piel con posible paso a la circulación sistémica. Estudios in vitro indican que mupirocina es lentamente metabolizado en la piel a un metabolito inactivo, el ácido mónico.

Indicaciones:

UNDERAN está indicado para el tratamiento tópico de infecciones de la piel debidas a patógenos susceptibles: impétigo causado por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* ß hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), ectima, piodermias, foliculitis, eczema sobreinfectado, furunculosis, epidermólisis bulosa, dermatosis sobreinfectadas y lesiones traumáticas infectadas, quemaduras.

Puede ser usado profilácticamente para prevenir infecciones bacterianas y sanar más rápido una herida. Alternativa para tratar la celulitis estreptocócica perianal.

Posología y Administración:

UNDERAN ungüento debe ser aplicado en pequeña cantidad tres veces al día sobre el área afectada. Puede usarse alguna gasa estéril para cubrir el área tratada si así se desea.

Contraindicaciones:

UNDERAN está contraindicado en individuos con historia conocida de hipersensibildad a alguno de sus componentes.
UNDERAN ungüento no está indicado para uso oftálmico, ni intranasal.

Reacciones Adversas:

UNDERAN es por lo general muy bien tolerado. Ocasionalmente puede presentarse prurito, ardor, eritema o resequedad local y raros reportes de sensibilización cutánea.

Precauciones y Advertencias:

Cuando el ungüento es usado en la cara, debe evitarse el contacto con los ojos. Con el uso tópico prolongado de mupirocina se puede producir crecimiento de organismos no susceptibles, incluído hongos con la consiguiente superinfección. Discontinuar en caso de irritación o sensibilización.

No ha sido establecida la seguridad en el embarazo, por lo tanto, utilizar con precaución en la mujer embarazada. Pese a no haberse reportado el paso de mupirocina a la leche, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Cualquier ungüento remanente al final del tratamiento, debe desecharse.

No puede ser aplicado en heridas o quemaduras extensamente expuestas debido a la potencial absorción de polietilenglicol.

Interacciones:

No se han descrito.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 25°C.

VALAX

Antihipertensivo



Descripcion:

VALAX contiene valsartan, un antihipertensivo antagonista no peptídico de angiotensina II.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Valax 80 mg contiene:
Valsartán 80 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Valax 160 mg contiene:
Valsartán 160 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Valax 320 mg contiene:
Valsartán 320 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Valsartán es un antagonista no peptídico, especifico, del receptor de la angiotensina II.

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca. En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, la administración de valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina.

Valsartán no inhibe la ECA y por tanto no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es por esto que es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con tos.

En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única de valsartán, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis, y la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la segunda y cuarta semana y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

MECANISMO DE ACCIÓN

Valsartán es un antagonista potente y específico de los receptores de angiotensina II, actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones de la angiotensina II (vasoconstricción, liberación de

aldosterona, reabsorción renal de sodio e hipertrofia vascular). Valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor de angiotensina AT1; valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
La biodisponibilidad oral es del 23 a 25%. Cuando valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva y los niveles plasmáticos máximos se reducen en aproximadamente un 45%, sin embargo, los niveles plasmáticos a las 8 horas después de la administración del medicamento son similares a los alcanzados con la misma dosis en ayunas.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de es del 95%. Tiene un volumen de distribución de 17 L/kg.

Metabolismo
Valsartán posee un mínimo metabolismo hepático, sólo se ha identificado un metabolito inactivo que circula en bajas concentraciones (menos del 10% del área bajo la curva de valsartán), el cual es 200 veces menos afín por el receptor AT1 que valsartán. Posee un tiempo de vida media de 6 a 9 horas.

Excreción
El clearance renal de valsartán (intravenoso) es de 0,6 l/hr. El 13% de una dosis oral se excreta en la orina, el 10% aparece sin cambios y el 1% como metabolito. Cerca del 85% de una dosis oral de valsartán es excretado por las heces (como droga inalterada + metabolitos), un 71% aparece inalterado y alrededor del 8% como metabolito. El clearance total de valsartán (intravenoso) es de 2,2 l/h.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:
En pacientes pediátricos hipertensos (n = 26, 1-16 años de edad) que recibieron dosis única de una suspensión de valsatán (0,9 a 2 mg/kg), el clearance (L/h/kg), de valsartán fue similar al descrito en adultos.

Pacientes geriátricos:
Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica de valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha demostrado tener importancia clínica.

Género:
La farmacocinética de valsartán no difiere significativamente entre hombres y mujeres.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:
El tiempo promedio necesario para alcanzar la concentración máxima y el tiempo de vida media de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los tiempos observados en voluntarios sanos. Aparentemente la edad no afecta la depuración en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Insuficiencia renal:
No existe una correlación aparente entre la función renal (medida por el clearance de creatinina) y la exposición a valsartán en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. En consecuencia, el ajuste de dosis no es necesario en pacientes con disfunción renal moderada. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro grave. Valsartán no se elimina por hemodiálisis. En caso de enfermedad renal grave, valsartán debe administrarse con precaución

Insuficiencia hepática:
En un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado aumentar aproximadamente al doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

Indicaciones:

Hipertensión arterial
Indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia Cardiaca
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca estadios II-IV (clasificación de la New York Heart Association), en pacientes que reciben un tratamiento habitual, por ejemplo con diuréticos, digitálicos o betabloquadores. La presencia de la totalidad de estos tratamientos convencionales no es obligatoria.

Post Infarto de Miocardio
Valsartán está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un cuadro clínico estable y signos y síntomas o indicios radiológicos de insuficiencia del ventrículo izquierdo o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

Hipertensión
La dosis inicial recomendada de valsartán es de 80 mg o 160 mg una vez al día. Valsartán puede ser usado en un rango de dosis que va de 80 a 320 mg/día, administrado en una sola toma al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta sustancialmente dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y la reducción máxima de la presión se obtiene generalmente después de 4 semanas. Si se requiere un efecto antihipertensivo adicional, la dosis puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o bien es posible agregar un diurético. No se requiere ajuste de dosis inicial para pacientes de edad avanzada, o en pacientes con alteración renal o hepática leve a moderada.

Se debe tener precaución al establecer la dosis de Valsartán en pacientes con alteración hepática o renal severa.

Valsartán puede administrarse junto con otros agentes antihipertensivos, con o sin alimentos.

Insuficiencia Cardiaca
La dosis inicial recomendada de valsartán es de 40 mg dos veces al día. Esta dosis se debe aumentar a 80 mg y 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

Post-infarto al miocardio
El tratamiento con valsartán puede iniciarse 12 horas después de un infarto al miocardio. La dosis inicial recomendada de valsartán es de 20 mg dos veces al día. La dosis debe incrementarse en un plazo de 7 días a 40 mg dos veces al día, y pueden realizarse sucesivos incrementos hasta una dosis máxima de 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente. Si se produce hipotensión sintomática o disfunción renal, se debe considerar una reducción de la dosis.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a valsartán o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administro valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces, la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras la administración de valsartan han sido generalmente leves y transitorias y sólo en raras ocasiones han requerido la interrupción del tratamiento.

Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento con valsartán fueron cefalea, tos, hipotensión, aumento de la creatinina, prurito y mareos.

Las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán son infección viral, fatiga dolor abdominal, vértigo, hipotensión, diarrea, artralgia, dolor de espalda, hiperkalemia.

Cefalea, vértigo, infección respiratoria, tos, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema, y artralgia se han reportado como reacción adversa tras la administración de valsartán. Efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del 1% de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se produjeron tras la administración de valsartán se enumeran a continuación.
General: reacciones alérgicas, dolor de pecho, síncope y astenia
Cardiovascular: palpitaciones
Dermatológicas: prurito y erupciones cutáneas.
Digestivos: constipación, vómitos, sequedad bucal, dispepsia, flatulencia
Musculoesqueléticos: dorsalgia, calambres musculares, mialgias.
Neurológicos y psiquiátricos: anorexia, ansiedad, insomnio, parestesias y somnolencia
Respiratorio: disnea
Sentidos: vértigo
Urogenital-Renal: disfunción eréctil – deterioro de la función renal
Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización:
Hipersensibilidad: raramente se han comunicado casos de angioedema.
Digestivo: enzimas hepáticas elevadas e informes muy raros de hepatitis.
Renal: insuficiencia renal.
Pruebas de laboratorio clínico: hiperkalemia.
Dermatológicas: alopecia.
Sangre y del sistema linfático: existen reportes muy raros de trombocitopenia.
Vascular: vasculitis.
Musculo-esqueléticas: casos raros de rabdomiólisis.

Resultados de laboratorio:
Cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio rara vez se han asociado a la administración de valsartán.
Creatinina: se han reportado elevaciones de creatinina en pacientes tratados con valsartán; esta elevación puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca o en post-infarto miocárdico.
Hemoglobina y hematocrito: disminución del 20% en la hemoglobina y el hematocrito se ha observado en algunos pacientes tratados con valsartán.

Pruebas de función hepática: elevaciones ocasionales (más de 150%) de la bioquímica hepática se han producido en algunos pacientes tratados con valsartán.
Neutropenia: neutropenia se ha observado en pacientes tratados con valsartán
Potasio sérico: en pacientes hipertensos, aumentos de más del 20% en el potasio sérico se han observado; el aumento del potasio puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Nitrógeno ureico en sangre (BUN): en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, hubo aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico en sangre

Precauciones y Advertencias:

Morbilidad y mortalidad fetal neonatal
Valsartán puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe advertir sobre el potencial daño para el feto.

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando se usan durante el embarazo. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se asoció con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y/o de sal
La reducción excesiva de la presión arterial se ha reportado raramente en pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán. En pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática. Esta situación debe corregirse antes de administrar valsartán o bien iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca o pacientes post-infarto al miocardio. Este tipo de pacientes suelen experimentar cierta reducción en la presión arterial, sin embargo la interrupción del tratamiento debido a la hipotensión sintomática generalmente no es necesaria.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para el tratamiento pues generalmente se puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

Insuficiencia hepática
Como gran parte de la dosis de valsartán se elimina por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, mostraron una menor eliminación de valsartán (mayor área bajo la curva). Se recomienda precaución en la administración de valsartán en estos pacientes.

Insuficiencia renal
En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte.

La administración de IECA a pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han asociado con aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. En un ensayo de 4 días con valsartán en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, no se evidenció aumento significativo de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en la sangre. No se ha reportado ningún caso de aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico producto del uso a largo plazo de valsartán en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero un efecto similar al observado con los IECA podría producirse.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y potasio sérico. Estos efectos son generalmente leves y transitorios, y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En estos casos se puede requerir una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o valsartán.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Los estudios de reproducción en animales demostraron efectos adversos en el feto pero no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo que se deberá evaluar los eventuales beneficios y riesgos al feto antes de administrar valsartán.

No administrar Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Lactancia: No se sabe si valsartán es excretado en la leche humana. Sin embargo, se sabe que valsartán es excretado en la leche de ratas. Debido a los potenciales efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento

Interacciones:

Litio
Se han descrito aumentos reversibles en la concentración sérica de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de algún inhibidor de la ECA. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda su concomitancia. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros agentes antihipertensivos
La administración de valsartán puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)
Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX- 2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los ARAII cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de valsartán y un AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio.
Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Rifampicina
Valsartán es un sustrato del transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante con un inhibidor del transportador OATP1B1, como rifampicina, puede aumentar los niveles sistémicos de valsartán. Se debe tener precaución si valsartán se administra con rifampicina, pues puede aumentar la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal) tras la administración concomitante.

Ritonavir
Valsartán es un sustrato del transportador hepático MRP2. La administración concomitante con un inhibidor del transportador MRP2, como ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de valsartán. Tenga cuidado si valsartán se administra junto con ritonavir. Se puede producir un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal).

Sobredosificación:

Existen datos limitados relacionados a la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia, aunque también podría aparecer bradicardia por estimulación vagal. Depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock han sido reportados como manifestaciones de la sobredosis con valsartán.

El tratamiento es de soporte. Valsartán no se elimina del plasma mediante hemodiálisis

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

VALAX D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

Ficha Técnica de producto Valsartán/Hidroclorotiazida, AEMS publicado en Abril del 2015 en su página web www.aemps.gob.es

Descripcion:

VALAX D contiene valsartan e hidroclorotiazida, un antihipertensivo antagonista de la angiotensina II más un diurético.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Valax D 80/12,5 contiene:
Valsartán 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Valax D 160/12,5 contiene:
Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Valax D 160/25 contiene:
Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Valax D 320/25 contiene:
Valsartán 320 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Valax D 80/12,5: Envase con 30 comprimidos recubiertos
Valax D 160/12,5: Envase con 30 comprimidos recubiertos
Valax D 160/25: Envase con 30 comprimidos recubiertos
Valax D 320/25: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II con diuréticos, valsartán y diuréticos; código ATC: C09DA03.
VALAX D es una combinación de valsartán, un antagonista específico del receptor de angiotensina II (ARA II) e hidroclorotiazida, un diurético.

MECANISMO DE ACCIÓN

Valsartán
Es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ($P < 0,05$).

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2–4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

Hidroclorotiazida
El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl^-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida

(12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg).

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Valsartán/hidroclorotiazida
La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

Absorción
- Valsartán
Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (Cmáx) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.
- Hidroclorotiazida
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmáx de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si existe, tiene una importancia clínica mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución
- Valsartán
El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.
- Hidroclorotiazida
El volumen aparente de distribución es de 4-8 L/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Metabolismo
Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxi en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción
- Valsartán
La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 L/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.
- Hidroclorotiazida
Se elimina predominantemente como producto inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de entre 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida a dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica de valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha demostrado tener importancia clínica.
Los limitados datos disponibles sugieren que la eliminación de hidroclorotiazida disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como en ancianos hipertensos, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina de 30–70 mL/min. No se dispone de datos sobre la administración de la combinación valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que hidroclorotiazida sí.

En presencia de insuficiencia renal, el pico medio de los niveles en plasma y los valores de AUC de hidroclorotiazida se ven aumentados y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado una AUC de hidroclorotiazida 3 veces superior. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado una AUC 8 veces mayor. La hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: En un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado aumentar aproximadamente al doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave. La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con monoterapia.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual: La dosis recomendada de VALAX®-D es de un comprimido recubierto una vez al día.

Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, se debe realizar el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas. Cuando se considere clínicamente adecuado se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o con hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.

El efecto antihipertensivo es claramente apreciable luego de 2 semanas. En la mayoría de los pacientes los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar 4-8 semanas de tratamiento para alcanzar el máximo efecto del medicamento.

VALAX®-D se puede tomar con o sin alimentos y se debe administrar con agua.

Dosificación en Insuficiencia renal:
No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, VALAX®-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30mL/min) y anuria.

Dosificación en Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.
No se requiere ajuste de la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
Debido al componente valsartán, VALAX®-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con cirrosis biliar y colestasis.

Dosificación en Pacientes de edad avanzada:
No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada.

Dosificación en Pacientes pediátricos:
No se recomienda la administración de VALAX®-D a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo etario.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
• Embarazo y Lactancia.
• Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
• Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria.
• Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
• El uso concomitante de VALAX®-D con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2).

Carcinogenesis:

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartán - hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos titíes en estudios de hasta seis meses de duración. No surgieron hallazgos que excluyeran su uso a dosis terapéuticas en el hombre.

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos titíes que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos titíes), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2. En monos titíes, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2 (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación valsartán – hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos titíes). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2. En monos titíes, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2 (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos titíes, se observó daño en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día).
La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en monos titíes). Estas dosis en monos titíes representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m2. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2 (los cálculos consideran una dosis

oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartán (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

La combinación valsartán - hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis, puesto que no existe evidencia de interacción entre las dos sustancias. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartán e hidroclorotiazida y no mostraron evidencia de mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis.

En ratas, unas dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). Hallazgos similares se observaron con valsartán/ hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

Reacciones Adversas:

A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con valsartán más hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/ hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas al medicamento debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas al medicamento:
Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida:
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: deshidratación

- Trastornos del sistema nervioso
Muy raras: mareo
Poco frecuentes: parestesia
Frecuencia no conocida: síncope

- Trastornos oculares
Poco frecuentes: visión borrosa

- Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: tinnitus

- Trastornos vasculares
Poco frecuentes: hipotensión

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: tos
Frecuencia no conocida: edema pulmonar de origen no cardiogénico

- Trastornos gastrointestinales
Muy raras: diarrea

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: mialgia
Muy raras: artralgia

- Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: deterioro de la función renal

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: fatiga

- Exploraciones complementarias
Frecuencia no conocida: aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia

Información adicional sobre los componentes por separado:
Las reacciones adversas previamente notificadas con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales de VALAX®-D, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el período postcomercialización.

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán:
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuencia no conocida: disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia

- Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: aumento de los niveles séricos de potasio, hiponatremia

- Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: vértigo

- Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: vasculitis

- Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: dolor abdominal

- Trastornos hepatobiliares:
Frecuencia no conocida: elevación de los valores de la función hepática

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito

- Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: insuficiencia renal

Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida:
La hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con VALAX®-D. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo hidroclorotiazida:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raras: trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras: agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea
Frecuencia no conocida: anemia aplásica

- Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: reacciones de hipersensibilidad

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes: hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre (principalmente a dosis altas)
Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia
Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, glicosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético
Muy raras: alcalosis hipoclorémica

- Trastornos psiquiátricos
Raras: depresión, alteraciones del sueño

- Trastornos del sistema nervioso
Raras: dolor de cabeza, mareos, parestesia

- Trastornos oculares
Raras: deterioro visual
Frecuencia no conocida: glaucoma de ángulo cerrado agudo

- Trastornos cardíacos
Raras: arritmias cardíacas

- Trastornos vasculares
Frecuentes: hipotensión postural

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raras: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

- Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos
Raras: estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea
Muy raras: pancreatitis

- Trastornos hepatobiliares
Raras: colestasis intrahepática o ictericia

- Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: disfunción renal, insuficiencia renal aguda

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción cutánea
Raras: fotosensibilización
Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo
Frecuencia no conocida: eritema multiforme

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuencia no conocida: pirexia, astenia

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: espasmo muscular

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuentes: impotencia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos:
Valsartán: No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (p.ej., heparina). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida: Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.
Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen
En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.
Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto al miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal. No se ha establecido el uso de VALAX®-D en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica.

Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de VALAX®-D también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. VALAX®-D no debe utilizarse en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, VALAX®-D debe utilizarse con precaución.
Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

Estenosis de la arteria renal: VALAX®-D no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en pacientes con un único riñón, puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con VALAX®-D, ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva: Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando VALAX®-D se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

Trasplante renal: Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida en pacientes recientemente transplantados de riñón.

Fotosensibilidad: Con los diuréticos tiazídicos se han notificado reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el medicamento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Antecedentes de angioedema: En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de VALAX®-D debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y VALAX®-D no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Lupus eritematoso sistémico: Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas: Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas se debe discontinuar antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

General: Se deberá tener precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Glaucoma de ángulo cerrado agudo: La hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrática que resulta en una miopía aguda transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA

mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma: Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos de VALAX®-D sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Como todos los fármacos que actúan directamente en el SRAA, VALAX®-D no se debe emplear durante el embarazo.
Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Lactancia:
No existe información relativa a la utilización de valsartán durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna, por lo tanto, se recomienda no administrar VALAX®-D durante este período. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el período de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Interacciones:

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:
Litio
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con VALAX®-D. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución:
Otros agentes antihipertensivos
VALAX®-D puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p.ej., guanetidina, metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, ARAII, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio

e inhibidores de la recaptación de dopamina).

Aminas presoras (p.ej., noradrenalina, adrenalina): posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos: los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de VALAX®-D y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Interacciones relacionadas con valsartán:
Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskirén.
Estudios han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Uso concomitante no recomendado:
Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio. Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Transportadores:
Datos de estudios in vitro indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p.ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p.ej., ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

No interacción:
En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas de valsartán con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida. Digoxina e indometacina pueden interaccionar con el componente hidroclorotiazida de VALAX®-D.

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida:
Uso concomitante que requiere precaución:
Medicamentos que afectan los niveles séricos de potasio
El efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida se puede ver aumentado con la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados.
Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos se han de prescribir con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán.

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes:
Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes, en particular con antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y con algunos antipsicóticos.
Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio
El efecto hiponatrémico de los diuréticos se podría ver intensificado con la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.

Glucósidos digitálicos:
La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como reacciones adversas, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

Sales de calcio y vitamina D:
La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de diuréticos del tipo de las tiazidas con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes predispuestos a sufrir hipercalcemias (p.ej., hiperparatiroidismo, tumores o procesos mediados por la vitamina D) incrementando la reabsorción tubular de calcio.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina):
Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:
El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):
Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica:
La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (p.ej., atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se prevé que medicamentos procinéticos como la cisaprida puedan disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas.

Amantadina:
las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Resinas de intercambio iónico:
La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye con colestiramina y colestipol. Esto podría llevar a un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, espaciando las dosis de hidroclorotiazida y resinas, administrando la hidroclorotiazida como mínimo 4 horas antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de resinas, potencialmente se podría minimizar esta interacción.

Agentes citotóxicos: las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p.ej., tubocurarina):
Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculoesqueléticos, tales como los derivados del curare.

Ciclosporina:
El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos:
La administración concomitante de los diuréticos tiazídicos con sustancias que disminuyen también la presión arterial (p.ej., reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático o con una actividad de vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión postural.

Metildopa:
Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e hidroclorotiazida.

Contrastes yodados:
En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas del producto yodado. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

Sobredosificación:

Síntomas:
La sobredosis con valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar una disminución en el nivel de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento:
Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no se puede eliminar por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener lejos del alcance de los niños
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin indicación médica
No recomiende este medicamento a otra persona

VALAXAM

Antihipertensivo



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. valsartán-amlodipino
2. Monografía asociación valsartán-amlodipino, FDA, 30 de marzo de 2010.
3. Resumen de las características del producto, valsartán- amlodipino, EMEA, EPARs, anexo III

Descripcion:

VALAXAM contiene valsartan y amlodipino, un antihipertensivo antagonista de angiotensina II y bloqueador de los canales de calcio

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartán 80 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartán 320 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartán 320 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Valsartán/Amlodipino combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

Amlodipino/Valsartán:
La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.

Ensayos clínicos controlados con placebo:
Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron Valsartán/Amlodipino una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron adultos con hipertensión esencial sin complicaciones de leve a moderada (presión arterial diastólica media en sedestación ≥95 y <110 mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardiaca, diabetes tipo I o diabetes tipo II pobremente controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el último año – fueron excluidos.

Ensayos clínicos controlados con fármaco activo en pacientes que eran no respondedores a la monoterapia:
Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg y el 62% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg, en comparación con el 53% de los pacientes que continuaron con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino 10 mg y 5 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con valsartán 160 mg.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg, el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg en comparación con el 67% de los pacientes que continuaron con amlodipino 10 mg. La adición de valsartán 160 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con amlodipino 10 mg.

Valsartán/Amlodipino también se estudió en un ensayo controlado con activo de 130 pacientes hipertensos con presión diastólica media en sedestación ≥110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Valsartán/Amlodipino de 5 mg/160 mg titulado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en sedestación en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado a 20 mg/12,5 mg.

En dos ensayos de seguimiento a largo plazo el efecto de Valsartán/Amlodipino se mantuvo durante más de un año. La retirada brusca de Valsartán/Amlodipino no se ha asociado con una elevación rápida de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal (≥30 kg/m2, <30 kg/m2) no influyeron en la respuesta a Valsartán/Amlodipino.

No se ha estudiado Valsartán/Amlodipino en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. Se ha estudiado valsartán en pacientes con post infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria

documentada angiográficamente.

Amlodipino:
El componente amlodipino de Valsartán/Amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Uso en pacientes con hipertensión:
Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular ateroscleros documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) p=0,65. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartán:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de la acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT2 sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($p < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05\%$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardiaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas:
Linealidad:
Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/Valsartán:
Después de la administración oral de Valsartán/Amlodipino, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de

valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de Valsartán/Amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

Amlodipino:
Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.
Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.
Biotransformación: Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.
Eliminación: La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.
Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.
Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.
Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Poblaciones especiales
Población pediátrica (menores de 18 años)
No se dispone de datos farmacocinéticas en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

Insuficiencia renal:
La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida

mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Amlodipino/Valsartán:
Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:
Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica
instersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.
Valaxam® está indicado en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

Posología y Administración:

Posología
La dosis recomendada de Valaxam® es un comprimido al día.

Valaxam® 80 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.
Valaxam® 160 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.
Valaxam® 160 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con Valaxam® 5 mg/160 mg.
Valaxam® 320 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.
Valaxam® 320 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.

Valaxam® puede administrarse con o sin alimentos.
Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipino en comprimidos/cápsulas separados a Valaxam® que contenga la misma dosis de los componentes.

Insuficiencia renal:
No hay datos clínicos disponibles en insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática:
Valaxam® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.
Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valaxam® en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración:
Vía oral. Se recomienda tomar Valaxam® con un poco de agua.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Valaxam® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2)
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Carcinogenesis:

Valsartán
No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administró valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Amlodipino
En estudios en ratones y ratas tratados con amlodipino; durante un máximo de dos años, con dosis equivalentes a 1 y 2.5 veces respectivamente, los niveles plasmáticos que producen las dosis diarias de de amlodipino no mostraron evidencia de efectos cancerígenos. Los estudios de mutagenicidad realizados con amlodipino no revelaron efectos adversos en el gen o en los cromosomas. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos de 64 días y las hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis

que equivalen aproximadamente a 10 veces la dosis máxima recomendada.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas.
Resumen del perfil de seguridad.
La seguridad de Valsartán/Amlodipino se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.
–- Trastornos de la sangre y el sistema linfático:
Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, a veces con púrpura.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Hemoglobina y hematocrito disminuido, Neutropenia, Trombocitopenia, a veces con púrpura.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Hipersensibilidad.
Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.
–- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, Hiponatremia.
Amlodipino: Muy raras: Hiperglucemia.
- Trastornos psiquiátricos:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Ansiedad.
Amlodipino: Poco frecuentes: Depresión, Insomnio/ trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo. Raras: confusión.
- Trastornos del sistema nervioso:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Dolor de cabeza. Poco frecuentes: coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, somnolencia.
Amlodipino: Frecuentes: mareo, dolor de cabeza, somnolencia. Poco frecuentes: Disgeusia, parestesia, síncope, temblor, hipoestesia. Frecuencia no conocida: Síndrome extrapiramidal. Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica, neuropatía.
- Trastornos oculares:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Deterioro visual. Raras: Alteración visual.
Amlodipino: Poco frecuentes: Alteración visual, Deterioro visual.
- Trastornos del oído y del laberinto:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo Raras: Tinnitus.
Amlodipino: Poco frecuentes: Tinnitus.
Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo.
- Trastornos cardiacos:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Palpitaciones, Taquicardia. Raras: Síncope.
Amlodipino: Frecuentes: Palpitaciones. Muy raras: Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular), infarto de miocardio.
- Trastornos vasculares:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Hipotensión ortostática. Raras: Hipotensión.
Amlodipino: Frecuentes: Rubor. Poco frecuentes: Hipotensión. Muy raras: Vasculitis.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Vasculitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Tos, Dolor faringolaríngeo.

Amlodipino: Poco frecuentes: Disnea, Rinitis. Muy raras: Tos.
Valsartán: Poco frecuentes: Tos.
- Trastornos gastrointestinales:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Náuseas.
Amlodipino: Frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas. Poco frecuentes: Alteración de los hábitos intestinales, Diarrea, Boca seca, dispepsia, vómitos. Muy raras: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.
Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.
- Trastornos hepatobiliares:
Amlodipino: Muy raras: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada*, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Eritema, erupción. Raras: Exantema, hiperhidrosis, prurito.
Amlodipino: Poco frecuentes: Alopecia, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Muy raras: angioedema, eritema multiforme, urticaria y otras formas de erupción, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones. Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.
Amlodipino: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Mialgia.
- Trastornos renales y urinarios:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Polaquiuria, poliuria.
Amlodipino: Poco frecuentes: Trastorno de micción, nicturia, polaquiuria.
Valsartán: Frecuencia no conocida: creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Amlodipino/Valsartán: Raras: disfunción eréctil.
Amlodipino: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.
Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, edema. Poco frecuentes: Astenia, molestia, malestar general, dolor en el pecho no cardiaco, dolor.
Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.
- Exploraciones complementarias:
Amlodipino: Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sanguíneo.

*En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Información adicional sobre la combinación:
Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4

10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales:
Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Valsartán/Amlodipino, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

Amlodipino:
Frecuentes: Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.
Poco frecuentes: Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.
Raras: Confusión.
Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertonía, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET).
* en su mayoría coincidiendo con colestasis
Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán:
Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

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 nacional de notificación.

Precauciones y Advertencias:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Valaxam®. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de Valaxam® se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.
Si se presenta hipotensión con Valaxam®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es

necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Hiperpotasemia:
El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal:
Valaxam® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal:
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Valaxam® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática:
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la posología de Valaxam® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m2). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

Angioedema:
En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Valaxam® debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardiaca/post-infarto de miocardio:
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Estenosis valvular aórtica y mitral:

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. No se ha estudiado Valaxam® en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Los pacientes tratados con Valaxam® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.
Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Amlodipino
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia:
Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Valaxam® durante este periodo.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Valsartán/Amlodipino.

Valsartán:
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino:
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Interacciones:

Interacciones frecuentes con la combinación:
No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Valaxam® y otros medicamentos.

A tener en cuenta en el uso concomitante:
Otros agentes antihipertensivos:
Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

Interacciones ligadas a amlodipino:
No se recomienda el uso concomitante Pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución en el uso concomitante:

Inhibidores CYP3A4:
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum):
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

Simvastatina:
La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Dantroleno (perfusión):
En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en

pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

A tener en cuenta en el uso concomitante:
Otros
En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Interacciones ligadas a valsartán: No se recomienda el uso concomitante;
Litio:
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Valsartán/Amlodipino.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:
Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante:
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos:
Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir):
Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Otros:
No se han hallado interacciones clinicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Sobredosificación:

Síntomas:
No hay experiencia de sobredosis con Valsartán/Amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico.
La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Valsartán/Amlodipino exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

VALAXAM D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

Ficha técnica del producto VALSARTAN/AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA comprimidos recubiertos publicado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Fecha revisión: 08/09/22

Descripcion:

VALAXAM D es una asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un diurético.

Composición:

VALAXAM D 160 /5 /12,5 cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes:c.s.

VALAXAM D 160 /10 /12,5 cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes: c.s.

VALAXAM D 320 /10 /25 cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 320 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción:
VALAXAM D® combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Amlodipino:
Mecanismo de acción:
El componente amlodipino de VALAXAM D® inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos:
Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.
Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.
Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.
En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.
Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.
Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.
Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán
Mecanismo de acción:
Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.
Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

Hidroclorotiazida
Mecanismo de acción:
El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Cáncer de piel no-melanoma:
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de

la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida (≥50.000 mg acumulados) se asoció a una odds ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).
Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.
ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.
En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Linealidad:
Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
Tras la administración oral de VALAXAM D® en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida a partir de VALAXAM D® es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

Amlodipino
Absorción:
Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponiblidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución:
El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:
Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación:
La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de

amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción:
Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Distribución:
El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:
Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación:
Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida
Absorción:
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmax de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.
El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución:
El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación:
Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

Eliminación:
La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción active en el túbulo renal.

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos (menores de 18 años):
No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.

El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.
La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.
Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal:
La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.
Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.
En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:
En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas del periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron

tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán
Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.
En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).
En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).
En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

Posología y Administración:

La dosis recomendada de VALAXAM D® es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar VAXALAM D®, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D® ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.
La dosis máxima recomendada de valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal:
Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30ml/min).

Insuficiencia hepática:
Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencias hepáticas graves y en pacientes con trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D® no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos con insuficiencia hepática se les cambie a VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria:
Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D®, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación (valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente).

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.
Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada sea recetado VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Población pediátrica:
No existe un uso relevante de VALAXAM D® para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

Forma de administración:
Vía oral.
VALAXAM D® puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m2), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- El uso concomitante de VALAXAM D® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a amlodipino/valsartán/HCT y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.
Muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistema de MedDRA	Reacciones adversas	Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida	Amlodipino	Valsartán	Hidroclorotiazid
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel-no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea	-	-	-	Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	-	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica	-	-	-	Muy raras
	Leucopenia	-	Muy raras	-	Muy raras
	Neutropenia	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras
	Anemia aplásica	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	-	-	Raras
	Hiperglucemia	-	Muy raras	-	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica	-	-	-	
	Hipopotasemia	Frecuentes	-	-	Muy Frecuentes
	Hipomagnesemia	-	-	-	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	-	-	-	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Cambios del estado de ánimo	-	Poco frecuentes	-	-

	Confusión	-	Raras		
	Coordinación anormal	Poco frecuentes	-	-	-
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	-	-	-
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Síndrome extrapiramidal	-	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Hipertonía	-	Muy raras	-	-
	Letargia	Poco Frecuentes	-	-	-
	Parestesia	Poco frecuentes	Muy raras	-	-
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras	-	-
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	-	-
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Temblor	-	Poco frecuentes	-	-
	Hipoestesia	-	Poco frecuentes	-	-
	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	-	Poco frecuentes	-	-
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Derrame coroideo	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	-	Poco frecuentes	-	-
	Vértigo	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes	-
	Palpitaciones	-	-	-	-
	Taquicardia	Poco frecuentes	-	-	-
Trastornos cardiacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	-	Muy raras	-	Raras
	Infarto de miocardio	-	Muy raras	-	-
	Rubor	-	Frecuentes	-	-
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
		Poco frecuentes	-	-	-

	Flebitis, tromboflebitis				
	Vasculitis	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	
	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	-
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	-	-	-	Muy raras
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis	-	-	-	Muy raras
	Rinitis	-	Poco frecuentes	-	-
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	-	-	-
	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco frecuentes	-	-	-
	Alteración de los hábitos intestinales	-	Poco frecuentes	-	-
	Estreñimiento	-	-	-	Raras
Trastornos gastrointestinales	Disminución del apetito	-	-	-	Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Boca seca	Poco freucnetes	Poco frecuentes	-	-
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Gastritis	-	Muy raras	-	-
	Hiperplasia gingival	-	Muy raras	-	-
	Nauseas	Poco frecuentes	Frecuentes	-	Frecuentes
	Pancreatitis	-	Muy raras	-	Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	-	Muy raras**	Frecuencia no conocida	-
	Hepatitis	-	Muy raras	-	-
	Colestasis intrahepática, ictericia	-	Muy raras	-	Raras
Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia	-	Poco frecuentes	-	-

subcutáneo	Angioedema	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	-
	Dermatitis bullosa	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	-	-	-	Muy raras
	Eritema multiforme	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida
	Exantema	-	Poco frecuentes	-	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Muy raras	-	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Erupción	-	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuentes	-	-
	Urticaria y otras formas de erupción	-	Muy raras	-	Frecuentes
	Vasculitis necrotizantes y necrólisis epidérmica tóxica	-	Frecuencia no conocida	-	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras	-	-
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	-	Poco frecuentes	-	-
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-	-
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	-	-	-
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-

	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	-	-	-
	Hinchazón de tobillo	-	Frecuentes	-	-
	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la micción	-	Poco frecuentes	-	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-	-
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Disfunción renal	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes	-	-	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	-	-	Frecuencia no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes
	Ginecomastia	-	Poco frecuentes	-	-
	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes	-	-	-
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Dolor en el pecho no cardiaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	-	-
	Dolor	-	Poco frecuentes	-	-
	Fiebre	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Aumento de los lípidos	-	-	-	Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
Exploraciones complementarias	Glucosuria	-	-	-	Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del potasio sanguíneo	-	-	Frecuencia no conocida	-

Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Pérdida de peso	-	Poco frecuentes	-	-

** En su mayoría coincidiendo con colestasis

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con VALAXAM D®. VALAXAM D® solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volúmenes preexistentes. Si se presenta una hipotensión excesiva con VALAXAM D®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos:
Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico.
Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

Valsartán:
No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida:
El tratamiento con VALAXAM D® solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo, nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis: hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con VALAXAM D® se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.
Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Insuficiencia renal:
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando VALAXAM D® se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.
No es necesario ajustar la dosis de VALAXAM D® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/1,73 m2).

Estenosis de la arteria renal:
VALAXAM D® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal:
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de VALAXAM D® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática:
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que VALAXAM D® no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

Angioedema:
En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de VALAXAM D® debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio:
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.
En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.
Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral:
Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe

interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de VALAXAM D® no está recomendado en esta población.

Lupus eritematoso sistémico:
Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas:
Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.
Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad:
Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad.
Si durante el tratamiento con VALAXAM D® aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado:
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.
El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General:
Debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de

la ECA, ARAII o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar VALAXAM D® y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Los pacientes tratados con VALAXAM D® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.
Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe VALAXAM D® presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Amlodipino:
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.
La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidadhumana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Hidroclorotiazida:
Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
No hay experiencia sobre el uso de VALAXAM D® en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de VALAXAM D® durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

Lactancia:
Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de VALAXAM D® durante la lactancia. Si VALAXAM D® se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No hay información clínica sobre fertilidad con VALAXAM D®

Valsartán:
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino:
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con VALAXAM D®. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.
Sin embargo, es importante tener en consideración que VALAXAM D® puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de VALAXAM D®	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Valsartán y Hidroclorotiazida	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán o tiazidas.

		Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con VALAXAM D. Por ello,durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipino	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.
	Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan])	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán y Hidroclorotiazida	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultánemente. Además el uso concomitante de AINEs y VALAXAM D® puede llevar a un

	ciclooxigenasa 2 (COX- 2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.
	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	Amantadina	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
	- Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)	- Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.
	- Metformina	- Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.
	Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
	Agentes citotóxicos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
	Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardiacas causadas por digitálicos.
	Contrastes yodados	

	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
Resinas de intercambio iónico	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio	El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes.	Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
Metildopa	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.
Otros medicamentos antihipertensivos	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
Vitamina D y sales de calcio	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:
Datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Sobredosificación:

El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.
En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluidas la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:
La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de VALAXAM D® exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina.
Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Amlodipino:
Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino.
Es poco probable que amlodipino se elimine mediante hemodiálisis.

Valsartán:
Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida:
La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardiaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

VENLAX

Antidepresivo



Bibliografia:

Folleto informativo DOBUPAL comprimidos recubiertos 50 - 75 mg publicado por AEMPS. Con fecha: agosto de 2013.

Descripcion:

VENLAX contiene venlafaxina, un potente inhibidor mixto de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina, y en menor grado de la recaptación de dopamina.

Composición:

VENLAX® comprimidos 50 mg
Cada comprimido contiene:
Venlafaxina (como clorhidrato) 50 mg
Excipientes c.s.

VENLAX® comprimidos 75 mg
Cada comprimido contiene:
Venlafaxina (como clorhidrato) 75 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

VENLAX 50 mg: envase con 30 comprimidos
VENLAX 75 mg: envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Venlafaxina es un antidepresivo, su principal metabolito activo es la O-desmetilvenlafaxina (ODV). Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de neurotransmisores en el sistema nervioso central.
Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores y la unión a receptores.

Venlafaxina no tiene prácticamente actividad farmacológica por los receptores muscarínicos colinérgicos, H1 histaminérgicos o 1-adrenérgicos del cerebro de rata in vitro. Los efectos adversos observados en estos receptores pueden estar relacionados con otros medicamentos antidepresivos (efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares).

Venlafaxina no presenta actividad inhibidora de la monoaminooxidasa (MAO).
Estudios in vitro revelaron que venlafaxina prácticamente no tiene afinidad por los receptores sensibles a

benzodiazepinas u opiáceos.

MECANISMO DE ACCIÓN
Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, con una débil inhibición de la recaptación de dopamina. Además reducen la capacidad de respuesta -adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción: Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución: Venlafaxina y ODV a concentraciones terapéuticas tiene una baja unión a las proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%, respectivamente). El volumen de distribución para venlafaxina en estado estacionario es de 4,4 ± 1,6 l/kg tras la administración intravenosa.

Metabolismo: Venlafaxina experimenta un amplio metabolismo hepático. Estudios in vitro e in vivo indican que venlafaxina, mediante CYP2D6 se transforma biológicamente en su principal metabolito activo, ODV y mediante CYP3A4, se metaboliza a un metabolito secundario, menos activo, N-desmetilvenlafaxina. Además los estudios in vitro e in vivo indican que venlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6 y no inhibe a CYP1A2, CYP2C9, o CYP3A4.

Excreción: Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas, o bien como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). Los aclaramientos plasmáticos en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son 1,3 ± 0,6 l/h/kg y 0,4 ± 0,2 l/h/kg, respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efecto del género y edad: El sexo y la edad del sujeto no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metabolizadores rápidos / lentos de CYP2D6: No hay necesidad de realizar diferentes regímenes de dosificación de venlafaxina para estos dos grupos.

Deterioro de la función hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada, las semividas de venlafaxina y ODV se prolongaron en comparación con los sujetos normales. Se redujo el aclaramiento oral de venlafaxina como el de ODV. Se observó un amplio grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Deterioro de la función renal: En los pacientes con diálisis, la semivida de eliminación de venlafaxina se prolongó en aproximadamente el 180% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 57% en comparación con los sujetos normales, mientras que la semivida de eliminación de ODV se prolongó en aproximadamente el 142% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 56%. Es necesario el ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que requieren hemodiálisis.

Indicaciones:

VENLAX® está indicado para el tratamiento de los estados de depresión y ansiedad asociados a depresión.

Posología y Administración:

Vía de administración: oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: La dosis inicial recomendada de VENLAX® es de 75 mg/día administrado en dos o tres tomas fraccionadas, con los alimentos. Dependiendo de la tolerancia y del efecto clínico, está dosis puede ser incrementada a 150 mg/día. Si es necesario, la dosis puede ser aumentada posteriormente hasta 225 mg/día. Cuando se incrementa la dosis, los aumentos no pueden superar los 75 mg/día y serán realizados en intervalos no menores de 4 días.

En pacientes ambulatorios no hubo evidencias de que fuera necesario administrar dosis mayores de 225 mg/día para pacientes moderadamente deprimidos, pero los pacientes internados, con depresiones más severas, respondieron a una dosis media de 350 mg/día.

Algunos pacientes, incluyendo los más severamente deprimidos pueden, por lo tanto, responder mejor a dosis mayores, hasta un máximo de 375 mg/día, generalmente fraccionadas en 3 tomas.

En daño hepático, la dosis se debe reducir a un 50%
En daño renal leve a moderado, la dosis se debe reducir a un 25%.
Retirar el tratamiento gradualmente (durante 2 semanas).

Contraindicaciones:

VENLAX® está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a venlafaxina o alguno de los componentes incluidos en la fórmula.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO) irreversibles.
- Menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.
- Pacientes que sufren de hipertensión arterial o enfermedades cardiovasculares.
- Embarazo y lactancia.
- Administración conjunta con medicamentos para la pérdida de peso.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
Estudios con venlafaxina en ratas y ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis.

Mutagénesis
Venlafaxina no fue mutagénica en una amplia variedad de pruebas in vitro e in vivo.

Deterioro de la Fertilidad
Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en ratas expuestas a ODV. Esta exposición fue aproximadamente de 1 a 2 veces una dosis de venlafaxina de 375 mg/día en seres humanos. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

Reacciones Adversas:

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (> 1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas.
Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥

1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Desconocida: Trombocitopenia, trastorno sanguíneo, incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Desconocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos: Desconocida: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Disminución del apetito. Desconocida: Hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: confusional, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales. Poco Frecuentes: alucinaciones, desrealización, agitación, orgasmo anómalo (mujeres), apatía, hipomanía, bruxismo. Raras: Manía. Desconocida: Ideación y comportamientos suicidas, delirio, agresión.

Trastornos del sistema nervioso: Muy Frecuentes: Mareos, cefalea. Frecuentes: Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía. Poco Frecuentes: Acatisia, agitación psicomotora, síncope, mioclonia, coordinación anómala, trastornos del equilibrio, disgeusia. Raras: Convulsiones. Desconocida: Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia), discinesia tardía.

Trastornos oculares: Frecuentes: Discapacidad visual (incluyendo visión borrosa, midriasis), Trastornos en la acomodación. Desconocida: Glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Acufenos. Desconocida: Vértigo.

Trastornos Cardíacos: Frecuentes: Palpitaciones. Poco Frecuentes: Taquicardia.
Desconocida: Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, (incluyendo Torsade de Pointes).

Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación. Poco Frecuentes: Hipotensión ortostática.
Desconocida: Hipotensión, sangrado (sangrado de la membrana de las mucosas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Bostezos. Poco Frecuentes: Disnea.
Desconocida: Eosinofilia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy Frecuentes: Náuseas, boca seca. Frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento.
Poco Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal. Desconocida: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Desconocida: Hepatitis, pruebas de la función hepática anormales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Hiperhidrosis, (incluyendo sudores nocturnos).
Poco Frecuentes: Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis, erupción cutánea, alopecia.
Desconocida: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria.

Trastornos músculos esqueléticos y del tejido conjuntivo: Desconocida: Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Disuria (vacilación urinaria en su mayoría), polaquiuria. Poco Frecuentes: Retención urinaria. Raras: Incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: Frecuentes: Trastornos menstruales asociados con aumento del sangrado o sangrado irregular. (por ejemplo, menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia, fatiga, escalofríos

Exploraciones complementarias: Frecuentes: Aumento del colesterol en sangre. Poco Frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso. Desconocida: QT prolongado en el electrocardiograma, tiempo de hemorragia prolongado, aumento de la prolactina en sangre.

La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con más frecuencia son: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea y síndrome gripal. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados y son autolimitados; aunque en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de iniciar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio. Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante este periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina, también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comorbilidades con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, deben observarse con las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio. Por lo tanto, se debe realizar una estrecha supervisión a los pacientes, y en particular aquellos con alto riesgo de suicidio, se debe vigilar la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad
VENLAX® no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Síndrome serotoninérgico
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, se puede producir Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) o síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluidos ISRS, ISRN y triptanes), agentes que afectan el metabolismo de la serotonina tales como inhibidores de la MAO (por ejemplo, azul de metileno), antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos así como fármacos opiáceos tales como fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave, puede parecerse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible variación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que puedan afectar al sistema serotoninérgico y/o dopaminérgicos, se aconseja la observación cuidadosa al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores serotoninérgicos (tales como suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho
El uso de VENLAX® puede producir midriasis. Se recomienda vigilar a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial
Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina en relación a la dosis. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la tensión arterial, por ejemplo, aquellos con función cardiaca afectada.

Frecuencia cardiaca
Se pueden producir aumentos en la frecuencia cardiaca, particularmente con dosis elevadas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardiaca.

Cardiopatía y riesgo de arritmia
No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable.
Tras la comercialización, se han notificado arritmias cardiacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente por sobredosis. Considerar el balance riesgo-beneficio antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardiaca grave.

Convulsiones
Con el uso de venlafaxina pueden aparecer convulsiones. Administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Si el paciente llega a desarrollar alguna crisis, se debe interrumpir el tratamiento.

Hiponatremia
Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Precaución en pacientes con depleción de volumen, deshidratados, pacientes ancianos tratados con diuréticos o que tengan depleción de volumen por otra causa.

Sangrado anormal
Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. El riesgo de hemorragia, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Usar con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Colesterol sérico
Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina. Considerar realizar mediciones de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso
No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso.

Manía/hipomanía
Se puede producir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Agresividad
Se puede producir agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado en el inicio, en los cambios de las dosis y en la interrupción del tratamiento. Por lo tanto se debe usar con precaución en pacientes con historial de agresión.

Interrupción del tratamiento
Los síntomas de retirada son frecuentes, particularmente si la interrupción es repentina. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la dosis, la duración del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas fueron: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado inadvertidamente una dosis. Estos síntomas son autolimitados y se resuelven en el plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de Venlafaxina cuando se interrumpa el tratamiento, a lo largo de un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente.

Acatisia / agitación psicomotriz
El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una agitación subjetivamente molesta o desagradable y la necesidad de moverse acompañada con frecuencia por una incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que se produzca en el plazo de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Sequedad bucal
Se ha notificado que venlafaxina produce sequedad bucal. Esto puede incrementar el riesgo de caries, aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal.

Diabetes
En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control de glucemia. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/ o del antidiabético oral.

Interacciones con pruebas de laboratorio
Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para fenciclidina (PCP) y anfetaminas en pacientes que estaban tomando venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir venlafaxina de PCP y anfetamina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Debido a que es un medicamento psicoactivo, puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo Venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
No se considera necesario ajuste de dosis de venlafaxina. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambios en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento en la dosis.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes
Uso en pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.
Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y debe considerarse una reducción de la dosis en más del 50%. Debe compararse el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
Aunque no es necesario un cambio en la dosificación, se aconseja precaución para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto. La dosis diaria total de Venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación.

Uso Pediátrico
No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes.
Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.
No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay datos adecuados del uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Lactancia: Venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche materna. Por tanto, debe tomarse una decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con VENLAX® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con VENLAX® para la mujer.

Interacciones:

IMAO
Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO irreversibles no selectivos o reversible selectivo. Se debe iniciar el tratamiento con Venlafaxina al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO, y se debe interrumpir el tratamiento de venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

IMAO no selectivo, reversible (linezolid)
El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil, este no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina o que han suspendido su tratamiento recientemente.

Síndrome serotoninérgico
El tratamiento con venlafaxina puede producir el síndrome serotoninérgico, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan [Hypericum perforatum] así como fármacos opiáceos tales como fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, por ejemplo azul de metileno), o con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente

durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.
No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC
El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol
Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)
El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio: Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante.

Diazepam: El uso de venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina: Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Imipramina tampoco alteró las de venlafaxina y de O–desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina.

Haloperidol: Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la Cmáx, pero no afectó a la semivida del mismo. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Risperidona: Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxirisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Metoprolol: La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol (en individuos sanos), dio lugar a un incremento de aproximadamente 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, a-hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir: Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la Cmáx para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Sobredosificación:

Se reportaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo

de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Tratamiento recomendado
Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomático; se debe monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

VERTIFIN

Antivertiginoso



Bibliografia:

xxx

Descripcion:

Vertifin contiene Betahistina diclorhidrato, un antivertiginoso

Composición:

Cada comprimido contiene:
Betahistina diclorhidrato 16 mg
Excipiente c.s.

Cada comprimido contiene:
Betahistina diclorhidrato 24 mg
Excipientes c.s.

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antivertiginosos, código ATC: N07CA01
Betahistina es un compuesto que representa el grupo de beta-2-piridilalquilaminas.
La estructura de la betahistina se relaciona con la estructura amina endógena de la histamina.

Mecanismo de acción:
El mecanismo de acción de la betahistina es parcialmente conocido. Hay varias hipótesis plausibles que están soportadas por los datos de estudios en animales y humanos.
• Betahistina afecta al sistema histaminérgico: La betahistina actúa como agonista débil del receptor de la histamina H1 y también como antagonista del receptor de la histamina H3 también el tejido neuronal. Tiene una actividad insignificante frente al receptor H2. La betahistina aumenta el movimiento y la liberación de la histamina por bloqueo presináptico de los receptores H3 y la inducción de la regulación decreciente de receptores H3.
• Betahistina puede aumentar el flujo de sangre a la región coclear así como al cerebro entero: Las pruebas farmacológicas en animales muestran que se produce una mejoría de la circulación sanguínea en la estría vascular del oído interno, probablemente relacionada con la relajación de los esfínteres precapilares de la microcirculación del oído interno. La betahistina puede producir también un aumento del flujo sanguíneo en el

cerebro en humanos.
• Betahistina facilita la compensación vestibular: Se ha visto en modelos de animales que la betahistina acelera la recuperación vestibular tras la neurectomía vestibular, promoviendo y facilitando la compensación vestibular central; este efecto caracterizado por una regulación del movimiento y de la liberación de la histamina, se encuentra mediado vía el antagonismo del receptor H3. En humanos, el tiempo de recuperación después de una neurectomía vestibular se redujo cuando se trataba con betahistina.
• Betahistina altera los impulsos neuronales en los núcleos vestibulares: La betahistina demostró ejercer una inhibición dosis dependiente de la generación de impulsos en las neuronas de los núcleos vestibulares medial y lateral.

Efectos farmacodinámicos:
Las propiedades farmacodinámicas de la betahistina, tal y como se ha demostrado en animales, pueden contribuir a la ventaja terapéutica en el sistema vestibular.

Eficacia clínica y seguridad:
Se estudió la eficacia de betahistina en pacientes con vértigo vestibular y con la enfermedad Ménière y demostró mejoría en la gravedad y en la frecuencia de ataques de vértigo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La betahistina administrada por vía oral se absorbe fácilmente y casi completamente en todas las partes del tracto gastrointestinal. Después de la absorción, el medicamento se metaboliza rápidamente y casi completamente en ácido 2-piridilacético. Los niveles plasmáticos de betahistina son muy bajos.
Por tanto, todos los análisis farmacocinéticos se basan en la medición de 2-PAA en plasma y en orina. En un estudio donde se utilizó un método bioanalítico sensible, se demostró que las concentraciones plasmáticas de la betahistina inalterada alcanzan su máximo en 1 hora después de la administración. Con alimento la Cmax es menor comparada con el estado de ayuno. Sin embargo, la absorción total de la betahistina es similar en ambas condiciones, lo cual indica que la ingestión de comida solo retrasa la absorción de betahistina.

Distribución:
El porcentaje de betahistina que se une a proteínas plasmáticas en sangre es inferior al 5%.

Metabolismo o biotransformación:
Después de la absorción, la betahistina se metaboliza rápidamente y casi completamente en 2-PAA (que no tiene actividad farmacológica).
Tras la administración oral de betahistina, la concentración de 2-PAA en plasma (y orina) alcanza su máximo en 1 hora después de la ingesta y declina con una semivida de aproximadamente 3,5 horas.

Eliminación:
El 2-PAA se excreta fácilmente en la orina. En el rango de dosis entre 8 y 48 mg, aproximadamente el 85% de la dosis original se recupera en la orina. La excreción renal o fecal de la betahistina misma es de menor importancia.

Linealidad/No linealidad:
Las tasas de recuperación son constantes durante la administración oral en el rango de 8 a 48 mg, lo que indica que la farmacocinética de la betahistina es lineal y sugiere que la vía metabólica implicada no está saturada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica:
Se observaron efectos tóxicos en el sistema nervioso de perros y monos babuinos a partir de dosis intravenosas de 120 mg/kg (aproximadamente 83 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal).
Los estudios de toxicidad crónica realizados por vía oral en ratas durante 18 meses a dosis de 500 mg/kg (aproximadamente 101 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal) y en perros durante 6 meses a dosis de 25 mg/kg (aproximadamente 17 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal) demostraron que la betahistina es bien tolerada y que no tiene toxicidad relevante.

Potencial mutagénico y carcinogénico:
La betahistina no ha mostrado efectos mutagénicos.
Se realizó un estudio de toxicidad crónica en ratas durante 18 meses, a dosis de hasta 500 mg/kg de betahistina. No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva:
Sólo se han observado efectos de toxicidad reproductiva a exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición máxima en humanos, indicando poca relevancia para el uso clínico. Los niveles de dosis en los que no aparecieron efectos tóxicos sobre la reproducción, expresados en número de veces por encima de la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal fueron 202 veces en los estudios de teratogénesis y de fertilidad en ambos sexos en ratas, de 30 veces en los estudios de potencial teratogénico en conejos y de 20 veces en los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas.

Indicaciones:

Desórdenes patológicos por déficit microcirculatorio en el laberinto: vértigo, tinnitus, pérdida de la audición asociada al Síndrome de Meniére y condiciones vertiginosas correlacionadas.

Posología y Administración:

Posología

Adultos:
La dosis para adultos es de 16 mg 2 a 3 veces al día, preferentemente con las comidas. No pasar de 3 veces al día (48 mg/día).
Para la dosis de 24 mg, se inicia con un comprimido una vez al día, pudiendo incrementar la dosis a 24 mg tomados dos veces al día (48 mg/día).
La dosis deberá ser adaptada individualmente en función de la respuesta del paciente. Mejoramientos pueden ser observados a veces solo después de trascurridas un par de semanas de tratamiento. Los mejores resultados se obtienen en algunos casos después de trascurridos algunos meses. Hay indicios de que un tratamiento desde el comienzo de la enfermedad impide el progreso de la enfermedad y/o la perdida de la audición en las fases posteriores de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:
Betahistina no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:
Aunque se dispone de datos limitados de estudios clínicos en este grupo de pacientes, la amplia experiencia post comercialización indica que no es necesario un ajuste de la dosis en esta población de pacientes.

Insuficiencia renal:
A pesar de que no existen estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal y dado que la principal vía de eliminación del dihidrocloruro de betahistina es la renal, se recomienda su uso con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia hepática:
No existen estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo la administración de dihidrocloruro de betahistina durante periodos superiores a 60 días no produjo alteración de los enzimas hepáticos. Se recomienda su uso con precaución en este grupo de pacientes.

Forma de administración
Este medicamento se debe tomar junto con las comidas o después de las comidas.
Los comprimidos deben tomarse con agua.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:
• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
• Feocromocitoma

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos que a continuación se describen se han observado en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes tratados con betahistina según las frecuencias siguientes: Muy frecuentes (>1/10); Frecuentes (1/100 a <1/10); Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); Raras (>1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: náuseas y dispepsia

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea

Además de los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos se han notificado espontáneamente durante la experiencia poscomercialización y en la literatura científica. No se puede dar una estimación de la frecuencia precisa a partir de los datos disponibles y, por tanto, se clasifica como “no conocida”.

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, p.ej. anafilaxia.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuencia no conocida: molestias gástricas ligeras (p.ej. vómitos, dolor gastrointestinal, distensión e hinchazón abdominal). Estos efectos pueden tratarse normalmente tomando el fármaco durante las comidas o disminuyendo la dosis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Frecuencia no conocida: se han notificado reacciones de hipersensibilidad cutánea y subcutánea, en particular edema angioneurótico, urticaria, erupción y prurito.

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.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento a pacientes con:
- Asma bronquial y/o
- Historia de úlcera péptica

Se recomienda precaución al prescribir betahistina a pacientes con urticaria, erupciones cutáneas o rinitis alérgica, debido a la posibilidad de agravar estos síntomas.
Se recomienda precaución en pacientes con hipotensión grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Betahistina está indicada para el síndrome de Meniére definido por la tríada de síntomas vértigo, pérdida de audición y acúfenos. Esta enfermedad puede afectar negativamente la capacidad para conducir y usar máquinas. En los ensayos clínicos específicamente diseñados para investigar la capacidad para conducir o usar máquinas,

betahistina no tuvo efectos o fueron insignificantes.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos suficientes sobre la utilización de dihidrocloruro de betahistina en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a exposiciones clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de betahistina durante el embarazo

Lactancia:
Se desconoce si la betahistina se excreta por la leche materna. Betahistina se excreta en la leche de rata. Los efectos post-parto observados en estudios con animales se limitaron a dosis muy altas.
La importancia del fármaco para la madre debería sopesarse frente a los beneficios de la lactancia y los potenciales riesgos para el lactante.

Fertilidad:
Los estudios con animales no demostraron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción in vivo. En base a los resultados obtenidos in vitro no se espera una inhibición del Citocromo P450 in vivo.
Los datos in vitro indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por fármacos que inhiben la monoamino-oxidasa (MAO) incluyendo MAO subtipo B (p.ej. selegilina). Se recomienda precaución cuando se usa betahistina e inhibidores de MAO (incluyendo MAO-B selectivos) de forma concomitante.
Como la betahistina es un análogo de la histamina, la interacción de betahistina con antihistamínicos puede en teoría afectar la eficacia de uno de estos medicamentos.

Sobredosificación:

Algunos pacientes han experimentado síntomas leves o moderados con dosis de hasta 640 mg (por ejemplo náuseas, somnolencia, dolor abdominal).
Se observaron complicaciones más graves (por ejemplo convulsiones, complicaciones pulmonares o cardíacas) en casos de sobredosis intencionada de betahistina en especial en combinación con otros medicamentos sobredosificados.
El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas de soporte estándar.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

VERTIUM

Antivertiginoso



Descripcion:

VERTIUM contiene difenidol, un antivertiginoso y antiemético

Composición:

Cada comprimido contiene:
Difenidol (como clorhidrato) 25 mg
Excipientes cs.

Presentaciones:

Envase con 10 y 40 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Difenidol es utilizado para el tratamiento de los síntomas del vértigo y además para tratamiento de náuseas y vómitos. No esta relacionado estructuralmente con antihistamínicos, fenotiazinas, barbitúricos u otros agentes con efecto antivertiginosos o antiemético.

MECANISMO DE ACCIÓN

Difenidol es un antiemético que ejerce su efecto directamente sobre la zona ?gatillo? quimiorreceptora en el sistema nervioso central para inhibir las náuseas y los vómitos. También actúa sobre el aparato vestibular para controlar el vértigo. Difenidol tiene débil actividad antimuscarínica.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Tras la administración oral, difenidol clorhidrato es bien absorbido, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente en 1,5-3 horas.

Distribución:
La distribución de difenidol en humanos no ha sido caracterizada. En ratas, difenidol atraviesa la placenta.

Eliminación:
La vida media biológica de difenidol se ha reportado en 4 horas. Tras la administración oral de difenidol C14 marcado en un número limitado de personas, el 84% de la radioactividad se excreta en la orina en 2-3 días, principalmente como metabolitos, el 5-10% de la radioactividad se excreta como fármaco inalterado. Tanto el principal metabolito de difenidol como sus derivados lactámicos, aparentemente no tienen actividad antiemética. En animales, la administración oral de difenidol C14 marcado también se excreta en las heces.

Indicaciones:

Vertium está indicado en la prevención y tratamiento sintomático del vértigo periférico asociado a náuseas y vómitos en condiciones tales como la enfermeadad de Meniere o cirugía del oído medio e interno.

También está indicado en prevención y tratamiento de náuseas y vómitos asociados con estados postoperatorios, neoplasias malignas, laberintitis, terapia con agentes neoplásicos, radioterapia y enfermedades infecciosas.

Posología y Administración:

Adultos:
En vértigo, náuseas y vómitos: La dosis usual es de 1 comprimido cada 4 horas, durante el tiempo que sea necesario. En algunos pacientes puede requerirse 2 comprimidos cada 4 horas. No exceder 300 mg de difenidol al día.

Niños:
Solo para nauseas y vómitos Estas recomendaciones son para náuseas y vómitos solamente. No hay experiencia con Difenidol en vértigo en niños. Las dosis en niños generalmente no deberían darse con mayor frecuencia que cada 4 horas. Sin embargo, si los síntomas persisten, luego de la primera dosis, se puede repetir la administración luego de una hora. Posteriormente las dosis deben darse cada 4 horas según necesidad. Difenidol no está indicado en niños cuyo peso es inferior a 22 kilos. La dosis para niños entre 22 a 45 kilos es un comprimido de 25 mg.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga.

También se contraidica su uso en pacientes con insuficiencia renal ya que gran parte de la droga es excretada por la orina y una falla renal podría causar acumulación sistémica del medicamento.

Contraindicado en embarazo y glaucoma.

Reacciones Adversas:

Se han reportado alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental, por esta razón su uso está limitado a pacientes que estan hospitalizados o bajo supervisión profesional comparable, continua, cercana. Aún así, el médico debe sopesarlos beneficios frente a los posibles riesgos y dar la debida consideración a medidas terapéuticas alternativas.

Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días de comenzado el tratamiento y desaparecen espontáneamente cuando la droga es suspendida.

La incidencia de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión parece ser menos de 1 en 350 pacientes. Los pacientes que toman Difenidol deben ser observados muy de cerca y en el evento que esta reacción ocurra debe ser suspendido. Puede presentarse somnolencia, sobreestimulación, depresión, trastornos del sueño, sequedad de la boca, náuseas y dispepsia, visión borrosa.

Raramente puede presentarse un ligero mareo, erupciones cutáneas, cefalea o acidez. Se ha observado una ictericia leve cuya relación con el uso de difenidol es dudosa. En un pequeño número de pacientes se ha observado un descenso ligero y transitorio de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

El efecto antiemético de difenidol puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ej. digitalicos) o dificultar el diagnóstico de trastornos neurológicos (p.ej. un tumor cerebral) o intestinales. Aunque no ha habido reportes de discrasias sanguíneas con difenidol, los pacientes deben observarse regularmente por la posibilidad de alguna reacción idiosincrática. Difenidol tiene un débil efecto anticolinérgico periférico y debe ser usado con precaución en pacientes con lesiones obstructivas gastrointestinales y del tracto genitourinario, y en personas con patologías tales como úlcera péptica, hipertrofia prostática, obstrucción pilórica y duodenal y acalasia.

Embarazo y Lactancia:

No se aconseja el uso de este medicamento durante el embarazo o la lactancia.

Interacciones:

Anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica no deben usarse junto a difenidol, ya que pueden potenciar los efectos anticolinérgicos.

Depresores del sistema Nervioso Central, pueden potenciar su efecto cuando se administran con difenidol.

Difenidol al administrarse con Apomorfina puede disminuir la respuesta antiemetica de la apomorfina en los tratamientos de intoxicaciones.

Sobredosificación:

En el eventual caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado de acuerdo a sus síntomas.
El tratamiento es esencialmente de apoyo, con mantenimiento de la presión arterial y capacidad respiratoria, más una cuidadosa observación.
Un temprano lavado gástrico puede estar indicado dependiendo de la cantidad ingerida y del cuadro sintomático.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C, protegido de la luz y humedad.

VITAYDE-C

Suplemento de vitaminas



Descripcion:

VITAYDE-C es un suplemento de vitaminas A, D y C

Composición:

Cada ml de solución oral para gotas contiene:
Vitamina A 5000 U.I.
Vitamina C 75 mg
Vitamina D 1000 U.I.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de vidrio ámbar con 30 ml

Propiedades Farmacológicas:

La asociación de vitaminas A, D y C está destinada a prevenir enfermedades del niño y lactante que se podrían producir por estados carenciales de éstas.

La vitamina A es esencial para el funcionamiento normal de la retina. Interviene en el crecimiento de los huesos, función testicular y ovárica, desarrollo del embrión y regulación del crecimiento y diferenciación de tejidos epiteliales.

La vitamina D, en tanto, favorece la absorción y utilización de calcio y fosfato para la calcificación normal del hueso.

El ácido ascórbico es necesario para la formación de colágeno y reparación de tejidos corporales. Interviene en el metabolismo de la fenilalanina, tirosina, ácido fólico y hierro, en la utilización de los hidratos de carbono, en la síntesis de lípidos y proteínas y en la conservación de la integridad de los vasos sanguíneos.

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de estados carenciales de vitamina A, C y D en lactantes y niños pequeños.

Posología y Administración:

Administración oral, según prescripción médica.

Dosis usual: 5-10 gotas diarias.
Las gotas pueden mezclarse con agua, jugo de frutas o cualquier alimento líquido o semilíquido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos.
Insuficiencia renal aguda.
Hipercalcemia.

Reacciones Adversas:

En casos aislados se puede producir constipación, náuseas o vómitos, sequedad de la boca, cefalea y sabor metálico. En general estos síntomas se presentan con dosis altas.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado de dosis elevadas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario.

Interacciones:

No se han descrito interacciones con las dosis usuales de estas vitaminas.

Sobredosificación:

La ingestión en altas dosis puede producir un síndrome hipercalcémico o intoxicación con calcio, precipitación de cálculos renales, hemorragia gingival, somnolencia, cefalea, irritabilidad, vómitos.

El tratamiento debe ser tendiente a instaurar una terapia sintomática y controlar signos vitales.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C, protegido de la luz.
No refrigerar.

XOLOF

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Tobramicina.

2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814, Tobramicina Oftálmica.

3. Monografía producto original, Tobrex de uso oftálmico, publicado por la FDA, revisado Junio 2012.

Descripcion:

XOLOF contiene Tobramicina, un antibiótico tópico indicado principalmente para la terapia de infecciones oftálmicas

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de ungüento oftálmico estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Xolof® Solución oftálmica: frasco gotario de 5 ml
Xolof® Ungüento oftálmico: pomo de aluminio con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

Tobramicina es un antibiótico aminoglucósidos, activo contra una amplia variedad de agentes patógenos gram-negativos y gram-positivos responsables de las infecciones oftálmicas.

MECANISMO DE ACCIÓN
Tobramicina generalmente posee una acción bactericida. Aunque el mecanismo de acción exacto se desconoce, tobramicina parece inhibir, de forma irreversible, la síntesis proteica en bacterias susceptibles por medio de la unión a la subunidad ribosomal 30S, lo que conduce a una alineación defectuosa o a un mal reconocimiento del ARN mensajero con respecto al t-ARN durante el inicio de la formación de la cadena proteica microbiana.

MICROBIOLOGÍA
En general, tobramicina es activo contra bacterias aerobias gram-negativas y algunas bacterias aerobias

gram-positivos. Es inactiva contra Chlamydia, hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaerobias.

Tobramicina ha demostrado, in vitro, ser activa frente a *Staphylococcus,* incluyendo *S. aureus* y *S. epidermides* (coagulasa - positivo o negativo) incluyendo cepas resistentes a penicilina.

Es activo frente a *Streptococcus,* incluyendo algunos betahemolíticos, no hemolíticos y *Streptococcus pneumoniae.* También ha demostrado actividad contra *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morganii*, la mayoría de las cepas de *Proteus vulgaris, Haemophilus influenzae* y *H. Aegyptius, Moraxella lacunata, Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria.* Estudios de susceptibilidad bacteriana han demostrado que, en algunos casos, microorganismos resistentes a Gentamicina, mantienen la susceptibilidad a tobramicina.

FARMACOCINÉTICA
Estudios en conejos sugieren que la tobramicina se absorbe en el humor acuoso después de la administración oftálmica de una solución oftálmica de 3 mg/ml; no se sabe si tobramicina se absorbe en el humor vítreo después de la administración oftálmica. La absorción de tobramicina es mayor cuando la córnea se encuentra erosionada. 30 minutos después de la administración oftálmica de tobramicina solución oftálmica, la droga no es detectable en la superficie del ojo.

No hay información disponible sobre la absorción de tobramicina tras la aplicación del ungüento oftálmico.

En un estudio en conejos con córneas normales, las concentraciones máximas de tobramicina en la córnea y el humor acuoso se alcanzaron 1 o 2 horas después de la administración. Las concentraciones máximas promedio en la córnea fueron de 4,5 mcg/g; mientras que en el humor acuoso fueron de 0,28 mcg/ml.

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas externas del ojo y sus anexos causadas por microorganismos sensibles.

Posología y Administración:

Vía: Oftálmica.

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

XOLOF® solución oftálmica estéril:
En casos leves a moderados, instilar 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 4 horas. En infecciones graves, instilar 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado (s) cada 1 hora hasta obtener mejoría, después de lo cual el tratamiento debe comenzar a reducirse antes de la discontinuación del mismo.

XOLOF® ungüento oftálmico estéril:
En casos leves a moderados aplicar aproximadamente 1 centímetro de ungüento 2-3 veces al día. En infecciones graves, aplicar aproximadamente 1 centímetro de ungüento 3-4 veces al día hasta notar mejoría, después de lo cual el tratamiento debe comenzar a reducirse antes de la discontinuación del mismo

También se puede usar la solución y ungüento combinados.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la fórmula.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras el uso oftálmico de tobramicina son poco frecuentes y de baja intensidad. Se ha reportado toxicidad ocular localizada e hipersensibilidad ocular, que incluye comezón e inflamación en los párpados y eritema conjuntival. Estas reacciones tienen lugar en menos de 3 de cada 100 pacientes tratados con la solución o ungüento oftálmico.

Queratitis punteada y aumento del lagrimeo también se ha informado después de la aplicación tópica excesiva del ungüento o solución oftálmica de tobramicina.

Otras reacciones adversas, similares a las descritas con el uso tópico de otros antibióticos oftálmicos pueden aparecer tras la administración de tobramicina solución oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

En algunos pacientes se puede producir una sensibilización o irritación tras la administración oftálmica. Si la irritación persiste, se debe suspender el uso del medicamento y el paciente deberá consultar a su médico.

Como sucede con otros antimicrobianos de uso tópico, el uso prolongado de tobramicina solución oftálmica puede provocar un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles a la acción de tobramicina, incluyendo una infección fúngica. En caso de producirse sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, el paciente deberá suspender el tratamiento para ser reevaluado por el médico e instaurar la terapia correspondiente al sobrecrecimiento.

Pueden producirse reacciones alérgicas cruzadas con otros aminoglucósidos, se debe administrar con precaución a pacientes con sensibilidad a otro aminoglucósidos, ya sea administrado por vía sistémica o tópica. Si se desarrolla hipersensibilidad con este medicamento, el paciente debe suspender su uso y consultar inmediatamente a su médico.

Sólo para uso oftálmico tópico, la solución no debe ser inyectada en el ojo. Los ungüentos oftálmicos pueden retardar la curación de heridas de la córnea.

OTRAS RECOMENDACIONES

Los lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios de reproducción realizados con tobramicina en tres tipos de animales con dosis treinta y tres veces la dosis recomendada en humanos, no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Sin embargo, no hay estudios controlados de Tobramicina durante el embarazo. Como los estudios realizados en animales no siempre se pueden extrapolar a humanos, esta droga debe ser usada durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia: Debido a las potenciales reacciones adversas en los lactantes que puede causar la administración de tobramicina oftálmica; se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas tras la administración de tobramicina oftálmica y otros medicamentos. Si se requiere administra tobramicina oftálmicamente de manera concomitante con aminoglucósidos sistémicos, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos.

Sobredosificación:

Producto de una sobredosis se puede presentar queratitis punteada, eritema, aumento del lagrimeo, edema y prurito. El tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático y de sostén.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

XOLOF-D

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

XOLOF-D es una asociación de tobramicina con dexametasona, útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Composición:

Cada 100 ml suspensión oftálmica estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g
Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

XOLOF-D Suspensión oftálmica: Envase gotario con 5 ml
XOLOF-D Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

La asociación de tobramicina con dexametasona en forma de suspensión y ungüento oftálmico, es útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Tobramicina es un antibiótico que actúa como bactericida selectivo, que se une de modo irreversible a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis proteica.

Dexametasona es un potente glucocorticoide, que puede ser usado en bajas concentraciones, con la seguridad de que la absorción es mínima y por lo tanto no tiene efectos sistémicos. La aplicación ocular de este corticoide produce una acción antiprurítica y antiinflamatoria selectiva, de gran utilidad en el control de la irritación y de los síntomas de la conjuntivitis. Dexametasona penetra con facilidad en las membranas mucosas después de su aplicación tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, que respondan a corticoides, asociada a una infección ocular bacteriana o riesgo de la misma.
Indicado para estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo

ocular, en uveitis anterior crónica y lesión de la córnea por quemaduras químicas, radiación, térmicas o penetración de cuerpos extraños.

Posología y Administración:

Administración ocular.
Instilar 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 4 - 6 horas.
Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis se puede aumentar de 1 a 2 gotas cada 2 hora, y a medida que disminuyen los síntomas la frecuencia de administración debe ir disminuyendo.

El tratamiento no puede ser descontinuado prematuramente.

Como alternativa, aplicar 1 cm de ungüento 3 a 4 veces al día.

Se recomienda el uso de ungüento durante la noche, en conjunto con la suspensión en el día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en hipersensibilidad conocida a los principios activos.

No se debe administrar a pacientes portadores de queratitis epitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y otras enfermedades virales o micóticas de la córnea y conjuntiva, o infecciones por mycobacterias u hongos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas en el uso tópico oftálmico son poco frecuentes y de baja intensidad, y son atribuibles a los principios activos por separado o a la asociación de ambos.

Las reacciones más frecuentes: hipersensibilidad ocular, elevación de la presión intraocular con posible desarrollo de glaucoma y posible daño del nervio óptico, infección secundaria. Estas reacciones ocurren en menos del 3% de los paciente tratados con esta asociación.

Precauciones y Advertencias:

Aunque la asociación presenta un bajo índice de toxicidad, en algunos pacientes se puede producir irritación o sensibilización y en algunos casos sobrecrecimiento de bacterias no susceptibles y hongos.

El uso prolongado puede producir aumento de la presión intraocular. Los corticoides tópicos usados en combinación con un antibiótico pueden enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Precaución en pacientes con glaucoma y en aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera. Precaución en embarazo y lactancia.

Interacciones:

Si se administra tobramicina tópica ocular junto con aminoglicósidos sistémicos, se debe controlar la concentración total en el suero. Se debe tener precaución junto con fármacos antigalucomatosos (betaxolol, timolol, pilocarpina) y con anticolinérgicos (atropina). Al igual que con otros productos oftálmicos, se recomienda no administrar en conjunto con otros medicamentos por la misma vía.

Sobredosificación:

La aplicación de altas dosis puede producir keratitis, eritema, aumento del lagrimeo y edema.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 25°C, protegido de la luz.

ZAFIN

Analgésico



Descripcion:

ZAFIN es una asociación de paracetamol y tramadol, clasificado como analgésico.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tramadol Clorhidrato 37,5 mg
Paracetamol 325 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 14 y 28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

La asociación entre Paracetamol y Tramadol Clorhidrato, se clasifica como analgésico que se utiliza para el tratamiento de los dolores moderados a severos, agudos y crónicos.

FARMACODINAMIA/ FARMACOCINÉTICA
Paracetamol o acetaminofeno es un derivado sintético no opiáceo de p-aminofenol el cual produce analgesia y antipiresis. Es el principal metabolito de fenacetina.
Paracetamol produce analgesia y antipiresis por mecanismo similar a los salicilatos, sin embargo, no tiene actividad uricosúrica.
En igual dosis, el grado de analgesia y antipiresis producido por el paracetamol es similar al que produce la aspirina.

Paracetamol baja la temperatura corporal en los pacientes que presentan fiebre, pero raramente baja la temperatura normal del cuerpo. Esta droga actúa en el hipotálamo produciendo antipiresis; la disipación del calor se incrementa como resultado de la vasodilatación e incremento del flujo periférico.

La eficacia clínica de Paracetamol como analgésico y antipirético es similar a la de los antiinflamatorios no esteroides ácidos.
En cuanto al mecanismo de acción se postula que Paracetamol tendría una mayor afinidad por las enzimas centrales en comparación con las periféricas.

El Paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastroinstestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de 2 horas después de dosis terapéuticas.
Paracetamol es rápida y uniformemente distribuido en la mayoría de los tejidos del cuerpo. La unión a proteínas plasmáticas es variable (aprox. 25%), e incrementa con el aumento de las concentraciones.
La eliminación se produce por biotransformación hepática y excreción a través de la orina principalmente como conjugados glucurónidos y sulfatos, una pequeña cantidad se conjuga con cisteína. Menos que un 5% es

excretado como paracetamol intacto. La vida media de eliminación varía de 1 a 4 horas.
La vida media plasmática puede prolongarse frente a dosis tóxicas o en pacientes con daño hepático.
Aproximadamente el 85% de la dosis de Paracetamol es excretado por la orina como droga libre y conjugada, dentro de las 24 horas después de la ingestión.

La administración de Paracetamol en los pacientes con daño renal moderado a severo, puede resultar en una acumulación de conjugados de Paracetamol.

Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucuronizar la droga. Una pequeña proporción de Paracetamol sufre N-Hidroxilación mediada por el citocromo P-450 para formar un intermediario de alta reactividad, que en forma normal reacciona con grupos sulfhidrilos del glutatión.

Paracetamol produce baja incidencia de irritación gástrica, erosión, o sangramiento, que si provocan los salicilatos. Además, no disminuye los niveles de protrombina.

Tramadol Clorhidrato es un analgésico tipo opioide de acción central. Es muy efectivo en el tratamiento de una variedad de síndromes dolorosos cuando se administra oral o parenteralmente. Su mínima tendencia a inducir efectos adversos tipo opioides es una ventaja sobre otros agentes semejantes a la morfina.

En estudios de interacción frente a receptores, Tramadol se une con igual afinidad a los receptores opioides: Mu, Kappa y Delta, ejerciendo un efecto agonista puro. Adicionalmente inhibe la recaptación de monoaminas (noradrenalina y serotonina) a nivel sináptico. Comparado con otros analgésicos, presenta baja incidencia de depresión respiratoria. O- desmetiltramadol, el metabolito activo mayor, presenta mayor selectividad por el receptor mu y mayor potencia analgésica en modelos experimentales de dolor. No está claro porque tramadol presenta una selectividad aparente comparado con otros opioides. La droga no parece tener actividad like-agonista/ antagonista. Tramadol en si mismo podría ser un agonista parcial mu, lo cual podría explicar la disociación entre la actividad de la droga en producir efectos miosis/subjetivo y analgesia clínica. Se han descrito también acciones no opioides de tramadol; acciones sedantes de Tramadol no bloqueados por nalorfina fueron reportados en monos rhessus no dependientes. También se ha reportado un mecanismo adrenérgico para producir analgesia.

En estudios no controlados la droga ha sido efectiva en aliviar el dolor en algunos pacientes con cáncer que no han respondido a morfina, sugiriendo que tramadol y morfina pueden unirse a diferentes receptores opioides.

Los efectos analgésicos de tramadol se han demostrado en estudios realizados en animales y en estudios experimentales en humanos. Las dosis analgésicas efectivas abarcan desde 50 a 100 mg. La actividad analgésica de la droga es comparable a la de la pentazocina, codeína, tilidina y propoxifeno. Los efectos analgésicos de tramadol son bloqueados por naloxona y nalorfina. Se ha reportado que en caso de sobredosis por tramadol, la administración de naloxona puede incrementar el riesgo de crisis convulsiva.

Es evidente una analgesia significativa 1 hora después de una dosis oral de Tramadol.

Concentraciones séricas de 100 ng/ml, se consideran el valor umbral para la eficacia analgésica y fueron mantenidas aproximadamente durante 9 horas en un estudio realizado con voluntarios sanos. La analgesia persiste por 3 a 7 horas. En la mayoría de los pacientes la analgesia dura alrededor de 4 horas.

Tramadol administrado por vía oral, se absorbe rápida y casi completamente (90%), el peak plasmático se logra a las 2 horas, la biodisponibilidad es de un 68% después de la primera dosis y aumenta a un 90 – 100 % con dosis sucesivas. La vida media de absorción es 0,38 horas. El volumen de distribución de Tramadol 306 L a través de la vía oral. Se metaboliza intensivamente en el hígado y se excreta vía renal en un 90%. El metabolito mayor de Tramadol es el O-desmetiltramadol. Este metabolito presenta mayor afinidad y selectividad por el receptor mu opioide. Los valores de clearance total por vía intravenosa y oral de tramadol corresponden a 467 y 710 ml/minuto respectivamente.
La vida media es aproximadamente 5 a 6 horas ya sea si la administración es oral o intravenosa. Presenta bajo potencial de abuso.

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a severo, agudo y crónico.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:
Adultos y niños mayores de 16 años:
1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se necesite para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos al día.

En tratamientos prolongados:
Iniciar con 1 comprimido al día y titular cada 3 días con incrementos de 1 comprimido hasta alcanzar una dosis de 4 comprimidos al día, después de lo cual puede administrarse 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 8 comprimidos.

Puede ser administrado con o sin alimentos.

Niños menores de 16 años:
La seguridad y eficacia no ha sido estudiada en niños menores de 16 años, por lo tanto, no se recomiendo su uso.

Pacientes ancianos:
No hay cambios significativos con respecto a los pacientes más jóvenes, cuando la función renal y hepática están normales. Se recomienda comenzar con las menores dosis y la menor frecuencia recomendadas.

Daño renal:
En pacientes con clearance de creatinina de menos de 30 ml/min, se recomienda que el intervalo de dosificación sea incrementado para no exceder 2 comprimidos cada 12 horas.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a los principios activos, paracetamol, tramadol o cualquier opioides.
• Contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.
• No se debe administrar concomitantemente con inhibidores de MAO o en pacientes que hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días.
• Precaución al administrar tramadol en pacientes opioides-dependientes.

Reacciones Adversas:

En general es bien tolerado.

Se han reportado mayormente efectos a nivel del sistema nervioso central y gastrointestinal, como: vértigo, náusea, somnolencia.

Menos frecuente se han reportado efectos como: astenia, fatiga, calor, cefalea, tremor, dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, vómitos, anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, prurito, rash, aumento de sudoración.

Raramente se han reportado: dolor del pecho, rigor, síncope, síndrome de deprivación, hiper-hipotensión, ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, arritmia, taquicardia, amnesia, depresión.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

El Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes como reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales.

Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Se han reportado crisis convulsivas en pacientes en tratamiento con tramadol dentro del rango de dosis recomendado, pero el riesgo aumenta cuando se sobrepasa la dosis recomendada.

Además, este riesgo aumenta cuando se administra tramadol concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos o anorexígenos); con antidepresivos tricíclicos, y otros compuestos tricíclicos (ej.: ciclobenzaprina, prometazina, etc.); con opioides; inhibidores de MAO; neurolépticos; y con otras drogas que reducen el umbral convulsivo.
Se pueden producir convulsiones o puede aumentar el riesgo de producirse, en pacientes con epilepsia, pacientes con antecedentes de crisis, en caso de trauma encefálico, alteraciones metabólicas, deprivación de alcohol y drogas, infecciones del sistema nervioso central (SNC).

Debe ser utilizado con precaución en pacientes en terapia con depresores del SNC, tal como, alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. Cuando se administran grandes dosis de tramadol con anestésicos o alcohol, se puede producir una depresión respiratoria.

Se debe tener precaución con aquellos pacientes que abusan del consumo de alcohol debido a un riesgo aumentado de toxicidad hepática por el uso excesivo de paracetamol.

Debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes en terapia con inhibidores de monoamino oxidasa. En pacientes con presión intracraneana elevada o con lesiones en la cabeza.

Precaución al discontinuar abruptamente el medicamento debido a que puede producir síntomas de deprivación como ansiedad, sudoración, insomnio, dolor, náusea, diarrea, tremor, rigor.

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de tramadol/ paracetamol en el paciente pediátrico.

No se recomienda en pacientes con daño hepático severo. Se debe administrar con precaución en pacientes con daño renal, administrando las dosis menores recomendadas.

Precaución al conducir vehículos u operar máquinas ya que puede comprometer las capacidad de alerta para la realización de tareas potencialmente peligrosas.

La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido establecida en pacientes menores de 16 años.

Embarazo y Lactancia:

En embarazo: Categoría C.
Debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No ha sido establecida la seguridad durante el período de lactancia.

Interacciones:

No se debe administrar concomitantemente con inhibidores de MAO o en pacientes que hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días. Debido a la interferencia con los mecanismos de metabolización y eliminación.

No se debe administrar en forma conjunta carbamazepina con tramadol, ya que se puede producir una disminución significativa en las concentraciones de tramadol, por lo tanto, se reduce el efecto analgésico.

Tramadol se metaboliza a M1 a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450, quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima, por lo tanto, la administración conjunta de tramadol y quinidina resulta con concentraciones elevadas de tramadol y reducidas de M1, se desconocen las consecuencias clínicas.

Paracetamol puede producir una leve hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina, por lo cual, se recomienda realizar una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando estos compuestos sean administrados concomitantemente.

Algunos estudios sugieren que pacientes en terapia a largo plazo con anticonvulsivantes que se sobredosifican con paracetamol pueden presentar un riesgo aumentado de hepatotoxicidad debido al acelerado metabolismo de paracetamol.
Al administrar paracetamol junto a diflunisal, se produce un 50% de aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol en voluntarios sanos. Debe ser utilizado con precaución y cuidadosamente monitorizado.

La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina pueden potencialmente inhibir el metabolismo de tramadol.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

ZIVAL

Antihistamínico



Descripcion:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

ZIVAL Comprimidos: envase de 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 mL) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

Distribución:
Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

Metabolismo:
Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

Excreción:
Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 mL/min/kg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de Cmáx y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

Pacientes geriátricos
Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

Género
Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres (7,08 ± 1,72 h) que en hombres (8,62 ± 1,84 h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres (0,67 ± 0,16 mL/min/kg) es comparable al de los hombres (0,59 ± 0,12 mL/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

Raza
El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observaron diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

Deterioro de la función renal:
El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:
La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (1 comprimido) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática
En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-29 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producírseles reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis
Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad
En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

Reacciones Adversas:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores
Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la descontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N°1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad
La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Folleto producto original publicado por FDA		

Alteraciones de las pruebas de laboratorio
Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente.

Experiencia post-comercialización
Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, edema angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, alteraciones visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgias.

Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocetirizina.

El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

Deterioro renal
Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

Insuficiencia hepática
Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Información para pacientes
Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda

Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina:
Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reporto una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir
La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad).

Tratamiento general de la sobredosis:
No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

ZIVAL SOLUCIÓN

Antihistamínico



Bibliografia:

1. Folleto LEVOCETIRIZINA, publicado por la FDA con fecha 07 de marzo de 2011
2. Folleto LEVOCETIRIZINA, publicado por el ISP con fecha agosto de 2012.
3. Drugdex evaluations Micromedex Inc. LEVOCETIRIZINA
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2010, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. – LEVOCETIRIZINA.

Descripcion:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

Composición:

Cada 5 mL de solución oral contiene:
Levocetirizina Diclorhidrato 2,5 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de solución oral FORTE contiene:
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Cada mL (24 gotas) de solución para gotas orales contiene:
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Zival solución oral para gotas: Frasco de 20 ml
Zival solución oral: Frasco de 120 ml
Zival Forte solución oral: Frasco de 120 ml

Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación.

MECANISMO DE ACCIÓN
Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 ml) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

Distribución
Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

Metabolismo
Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

Excreción
Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 ml/min/kg.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Pacientes pediátricos
En un estudio de seguridad doble ciego placebo controlado se les administró levocetirizina 1,25 mg una vez al día durante 2 semanas a un total de 45 pacientes pediátricos entre 6 a 11 meses de edad. El promedio de edad de los pacientes fue de 9 meses, donde un 51% fueron caucásicos y un 31% fueron de raza negra. Las reacciones adversas que fueron reportadas en más de 1 sujeto de 6 a 11 meses de edad (por ejemplo igual o mayor al 3% de los sujetos) expuestos a levocetirizina 1,25 mg una vez al día en el estudio de seguridad placebo controlado y que fueron más comunes con levocetirizina que con placebo incluyeron diarrea y constipación las cuales fueron reportadas en 6 (13%) y 1 (4%) y 3 (7%) y 1 (4%) niños en el grupo de levocetirizina y placebo, respectivamente.

En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de Cmáx y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

Pacientes geriátricos
Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

Género
Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres (7,08 ± 1,72 h) que en hombres (8,62 ± 1,84 h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) es comparable al de los hombres (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

Raza
El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observaron diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

Deterioro de la función renal:
El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual en niños de 6 meses a 5 años de edad:
La dosis inicial recomendada de ZIVAL es 1,25 mg (2,5 mL de solución oral ó 1,25 mL de solución oral FORTE ó 6 gotas de solución oral para gotas orales) una vez al día por la noche.

Dosis en niños de 6 a 11 años de edad
La dosis recomendada de ZIVAL es de 2,5 mg (5 ml de la solución oral ó 2,5 mL de la solución oral FORTE ó 12 gotas de la solución para gotas orales) una vez al día, por la noche.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:

La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (10 mL de la solución oral ó 5 mL de la solución oral FORTE) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática

En adultos y niños de 12 años en adelante con:
• Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 ml/min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
• Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-50 ml/min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
• Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-30 ml/min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
• Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
• No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con ambas insuficiencias, hepática y renal, se recomienda el ajuste de dosis.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producírseles reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis
Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad
En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la descontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N°1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad

La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años.

Folleto publicado por FDA

Pacientes pediátricos 1 a 5 Años de Edad

La tabla 3 enumera las reacciones adversas reportadas con una incidencia mayor o igual al 2% en sujetos de 1 a 5 años de edad a los que se les administró 1,25 mg de levocetirizina dos veces al día.

Reacción Adversa	Levocetirizina 1,25 mg (n=114)	Placebo (n = 59)
Pirexia	4%	2%
Diarrea	4%	3%
Vomitos	4%	3%
Otitis media	3%	0%

Folleto publicado por FDA

Alteraciones de las pruebas de laboratorio
Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente.

Experiencia post-comercialización
Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, angioedema, angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, parestesia, alteraciones visuales, depresión, alucinaciones, palpitaciones, taquicardia, disnea, náuseas, vómitos, hepatitis, disuria, y mialgias.

Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocetirizina.

El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

Deterioro renal
Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

Insuficiencia hepática
Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Información para pacientes
Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda.

Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina
Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reporto una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir
La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 180 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad basado en mg/m2).

Tratamiento general de la sobredosis:
No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

ZODOL GOTAS

Analgésico



Bibliografia:

Drug Information, AHFS, pág. 2081 - 2084

Descripcion:

ZODOL contiene tramadol, un anlagésico de acción central.

Composición:

Cada mL de solución para gotas orales contiene:
Tramadol Clorhidrato 50 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

ZODOL Gotas: frasco con 20 ml

Propiedades Farmacológicas:

TRAMADOL es un analgésico tipo opioide. Es muy efectivo en el tratamiento de una variedad de síndromes dolorosos cuando se administra oralmente o parenteralmente. Su mínima tendencia a inducir efectos adversos tipo opioides es una ventaja sobre otros agentes semejantes a la morfina.

MECANISMO DE ACCION
TRAMADOL es un analgésico central tipo opioide.
En estudios de interacción frente a receptores, TRAMADOL se une con igual afinidad a los receptores mu, kappa y delta. O-Desmetiltramadol el metabolito activo mayor, presenta mayor selectividad por el receptor mu y mayor potencia analgésica en modelos experimentales de dolor. No está claro porque TRAMADOL presenta una selectividad aparente comparado con otros opioides. La droga no parece tener actividad like-agonista/antagonista. TRAMADOL en si mismo podría ser un agonista parcial mu, lo cual podría explicar la disociación entre la actividad de la droga en producir efectos miosis/subjetivo y analgesia clínica. Se han descrito también acciones no opioides de TRAMADOL; acciones sedantes de TRAMADOL no bloqueados por nalorfina fueron reportados en monos rhessus no dependientes. También se ha reportado un mecanismo adrenérgico para producir analgesia. En estudios no controlados, la droga ha sido efectiva en aliviar el dolor en algunos pacientes con cáncer que no ha respondido a morfina, sugiriendo que TRAMADOL y morfina pueden unirse a diferentes receptores opioides.
Los efectos analgésicos de TRAMADOL se han demostrado en estudios realizados en animales y en estudios experimentales en humanos. Las dosis analgésicas efectivas abarcan desde 50 a 100 mg. La actividad analgésica de la droga es comparable a la de pantazocina, codeína, tilidina y propoxifeno. Los efectos analgésicos de TRAMADOL son bloqueados por naloxona y nalorfina.

FARMACOCINETICA
APARICION Y DURACION DEL EFECTO
Nivel sérico.
Concentraciones séricas de 100 mg/mL se consideran el valor umbral para la eficacia analgésica, aparecen 0,7 horas después de una dosis oral de 100 mg.
Se reportaron concentraciones sanguíneas máximas de 280 mg/mL de TRAMADOL, 2 horas después de una dosis oral de 100 mg en sujetos sanos. Por vía intravenosa con la misma dosis (alrededor de 1 minuto) se observaron a los 15 minutos y a las 2 horas niveles séricos máximos de 613 y 409 mg/mL.

EFECTO TERAPEUTICO
Es evidente una analgesia significativa 1 hora después de una dosis oral de Tramadol.
La analgesia máxima fue evidente dentro de 25 a 35 minutos después de una dosis oral simple de Tramadol en pacientes con dolor crónico.

DURACION
Nivel Sérico.
Concentraciones séricas de 100 mg/mL, se consideran el valor umbral para la eficacia analgésica y fueron mantenidas aproximadamente durante 9 horas en un estudio realizado con voluntarios sanos.
Después de la dosis oral de 100 mg de TRAMADOL, los niveles séricos declinaron de 72 a 16 mg/mL a las 12 y 24 horas post administración respectivamente.

EFECTO TERAPEUTICO
La analgesia persiste por 3 a 7 horas. En la mayoría de los pacientes la analgesia dura alrededor de 4 horas.
Tramadol administrado por vía oral, se absorbe rápida y casi completamente (90%), el peak plasmático se logra a las 2 horas, la biodisponibilidad es de un 68% después de la primera dosis y aumenta a un 90 – 100 % con dosis sucesivas. La t½ de absorción es de 0,38 horas. El volumen de distribución de Tramadol es 306 L a través de la vía oral. Se metaboliza intensivamente en el hígado y se excreta vía renal en un 90%. El metabolito mayor de Tramadol es el O-desmetiltramadol. Este metabolito presenta mayor afinidad y selectividad por el receptor mu opioide. Los valores de clearence total por vía intravenosa y oral de Tramadol corresponden a 467 y 710 ml/minuto, respectivamente.
La vida media es aproximadamente 5 a 6 horas ya sea si la administración es oral ó intravenosa. Presenta bajo potencial de abuso.

Indicaciones:

Dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico. Uso en procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos.

Posología y Administración:

La dosificación debe adaptarse a cada paciente según la intensidad del dolor y la respuesta individual del paciente al medicamento.

Adultos mayores de 16 años:
Zodol gotas
Dosis inicial: 20 – 40 gotas (50 – 100 mg) tomadas con un poco de liquido o con una cucharita de azucar
Dosis de Mantención: 20 – 40 gotas cada 6 a 8 horas

Generalmente la dosis inicial es suficiente para el alivio del dolor. En caso de no serlo, es posible repetir esta dosis a los 30 a 60 minutos. Dosis diarias total: Normalmente no se deben exceder los 400 mg de Tramadol

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad previa a Tramadol.
Intoxicaciones con alcohol, somníferos, analgésicos y psicofármacos.
Existe contraindicación absoluta de uso simultáneo con inhibidores de MAO.

Reacciones Adversas:

Efectos Cardiovasculares:
Son mínimos con Tramadol.

Sistema Nervioso Central:
Los efectos más comunes a nivel central de Tramadol son: somnolencia, vértigo o mareos, fatiga, cefalea, sudoración y excitación. Estos efectos adversos generalmente ocurren en menos del 25% de los pacientes. Fatiga ocurre en el 35% de los pacientes tratados con Tramadol oral.

Efectos Gastrointestinales:
Los efectos adversos más comunes de Tramadol son: náuseas, vómitos, constipación y xerostomía (boca seca). La incidencia de náuseas va de 10% a 20%, vómitos 3% a 9%. En algunos pacientes ha existido la necesidad de suspender el tratamiento por los vómitos. Se ha usado metoclopramida la cual ha sido útil en tratar las náuseas y vómitos. Otro efecto adverso pero que se ha reportado en forma aislada es Constipación en comparación con Morfina. Tampoco se ha observado efecto adverso de Tramadol a nivel del esfínter del ducto biliar.

Riñón/Genitourinario:
Tramadol no presenta efectos adversos a nivel renal.

Efectos Respiratorios:
Tramadol en dosis terapéuticas no produce depresión respiratoria significativa. Sin embargo se describió depresión respiratoria en un niño que erróneamente se le administró 100 mg de Tramadol en forma de supositorios.

Efectos Dermatológicos:
Se ha reportado diaforesis (sudación) en un 20% de los pacientes tratados con Tramadol oral o parenteral.

DEPENDENCIA
No se ha reportado tolerancia a las dosis terapéuticas de Tramadol, y la droga parece tener un bajo potencial de dependencia psíquica/física. Tramadol oral y parenteral es efectivo en el tratamiento de una variedad de síndromes dolorosos. Esta droga está asociada con efectos cardiovasculares y respiratorios mínimos. Tramadol posee un bajo potencial de abuso para la dependencia psíquica/física característica que permite tener una amplia ventaja frente a los analgésicos narcóticos.

Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido establecida en pacientes menores de 16 años.
Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (se aconseja aumentar al doble el intervalo de dosis).
En pacientes con mixedema, hipotiroidismo o hipoadrenalismo.
Tramadol sólo debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia bajo estricto control médico.
En pacientes con hipersensibilidad a los opiáceos debe ser administrado con las debidas precauciones.
También se debe evitar el uso de este medicamento en personas que abusan de analgésicos centrales o que sean dependientes de ellos.
Se debe administrar con precaución en pacientes que ingieran concomitantemente Carbamazepina, ya que ésta última disminuye la vida media de eliminación de Tramadol.
Tramadol puede disminuir la capacidad de reacción, lo cual debe advertirse a los pacientes que conducen vehículos o manejan maquinarias.
Los efectos depresores centrales y respiratorios relacionados con altas dosis de Tramadol pueden ser revertidos

con naloxona.

Sobredosificación:

La sobredosificación puede producir una exacerbación de los efectos adversos ya descritos (sudoración, náuseas, vómitos, etc.). En dosis mayores, muy por encima de las dosis terapéuticas, la sobredosis puede producir depresión del sistema nervioso central y convulsiones en lactantes. En caso de sobredosis, siempre debe tenerse en cuenta un posible efecto depresor sobre la función respiratoria e iniciar las medidas compensatorias correspondientes: monitoreo cardio-respiratorio, uso de Naloxona (antagonista opiaceo), descontaminación gástrica, y en caso de convulsiones, uso de terapia anticonvulsivante habitual (benzodiazepinas parenterales).

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños. Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

ZOMEL

Antiulceroso



Bibliografia:

Fabricado por Jubilant Generics Ltd., Village Sikandarpur Bhainswal, Roorkee-Dehradun Highway, Bhagwanpur, Roorkee, District-Haridwar, Uttarakhand 247661, India.
Importado y distribuido por Laboratorios Saval S.A. ubicado en Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4600, Renca, Santiago, Chile.

Bibliografía:
Ficha técnica producto Esomeprazol comprimidos con recubrimiento entérico, publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), revisado con fecha, mayo del 2017 [en línea] < https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63436/FT_63436.pdf > [consulta: 27/07/2020].

Descripcion:

ZOMEL contiene esomeprazol un agente antisecretor gástrico, antiulceroso.

Composición:

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:
Esomeprazol (como sal magnésica) 20 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:
Esomeprazol (como sal magnésica) 40 mg
Excipientes c.s.

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Presentaciones:

Zomel 20 mg: Envase con 30 comprimidos con recubrimiento entérico
Zomel 40 mg: Envase con 30 comprimidos con recubrimiento entérico

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, inhibidores de la bomba de protones.

Esomeprazol es el isómero-S de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar.

Mecanismo de acción:
Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima H+ K+-ATPasa (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Efectos farmacodinámicos:
Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto se produce en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la secreción ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina, determinada a las 6-7 horas de la administración en el quinto día, disminuye en un 90%.
En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se mantiene por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue del 76%, 54% y 24%, respectivamente, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.
Empleando el AUC como parámetro subrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.
La curación de la esofagitis por reflujo con 40 mg de esomeprazol se produce en aproximadamente el 78% de pacientes tras cuatro semanas, y en el 93% después de ocho semanas.
Un tratamiento de una semana con 20 mg de esomeprazol dos veces al día y los antibióticos apropiados, consigue la erradicación de H. pylori con éxito en aproximadamente el 90% de los pacientes.
Tras el tratamiento de erradicación durante una semana, no es necesaria la monoterapia posterior con fármacos antisecretores para la cicatrización efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.
Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.
Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado, tanto en niños como en adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.
Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.
La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias gástricas habitualmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por Salmonella y Campylobacter y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por Clostridium difficile.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción:
Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico. La conversión in vivo al isómero-R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente.
La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque ésto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

Distribución:
El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio en sujetos sanos es aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación:
Esomeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte del

metabolismo de esomeprazol depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxi y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

Eliminación:
Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos metabolizadores rápidos, con un enzima CYP2C19 funcional.
El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 L/h tras una dosis única y de aproximadamente 9 L/h tras la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente de 1,3 horas tras la administración repetida una vez al día. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.
Los principales metabolitos de esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto, en las heces. En la orina se encuentra menos del 1% del fármaco original.

Linealidad/ No linealidad:
Se ha estudiado la farmacocinética de esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y más acusado en el AUC que el proporcional a la dosis tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por una inhibición del enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores lentos:
Aproximadamente el 2,9 ± 1,5% de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

Género:
Tras una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% mayor en mujeres que en varones. No se ha observado diferencia entre sexos tras la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

Insuficiencia hepática:
El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada puede alterarse. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática severa, originando una duplicación del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

Insuficiencia renal:
No se han llevado a cabo estudios en pacientes con función renal disminuida. El riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, por lo que no se espera que el metabolismo de esomeprazol sufra cambios en pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes de edad avanzada:
El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos de edad avanzada (71-80 años de edad).

Población pediátrica:
Adolescentes 12-18 años:
Tras la administración de dosis repetidas de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco (tmax) en sujetos de 12 a 18 años fueron similares a los obtenidos en adultos con ambas dosis de esomeprazol.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero que sí se vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico, fueron las siguientes: Los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

Indicaciones:

Zomel contiene un medicamento llamado esomeprazol que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inhibidores de la bomba de protones”. Estos funcionan reduciendo la cantidad de ácido que produce el estómago.

Zomel se utiliza para el tratamiento de los siguientes trastornos:
Enfermedad por reflujo Gastroesofágico (ERGE):
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva
- Tratamiento preventivo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- Uso en adolescentes desde los 12 años en el tratamiento a corto plazo del reflujo gastroesofágico.

En pacientes que necesitan de un tratamiento continuo con antinflamatorios no esteroidales (AINEs):
- Indicado para reducir la incidencia de úlceras gástricas asociadas a terapia continua con AINEs en pacientes mayores de 18 años en riesgo de desarrollar úlceras gástricas. Se consideran pacientes en riesgo a mayores de 60 años y/o con antecedentes documentados de úlcera gástrica

Para pacientes que necesitan de tratamiento continuo con aspirina en dosis bajas (75-325 mg):
- Prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja en pacientes en riesgo.

A continuación del tratamiento con Esomeprazol IV para la mantención de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas y duodenales.
En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar Helicobacter pylori y para:
- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con Helicobacter pylori y
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas asociadas con Helicobacter pylori.

Posología y Administración:

Los comprimidos con recubrimiento entérico deben deglutirse enteros con un poco de líquido. No deben ser masticados o molidos.
Posología:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE):
- Tratamiento de las esofagitis erosivas por reflujo: – 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.
- Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada: 20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE): 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras cuatro semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes en riesgo tratados con AINEs no se recomienda utilizar el tratamiento basado en las necesidades para seguir controlando los síntomas.
Adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

Pacientes que necesiten de un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroidales (AINEs):
Cicatrización de las ulceras gástricas asociadas al tratamiento con AINEs es de Zomel 20 ó 40 mg una vez al día durante 4 a 8 semanas.
La dosis usual para la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo es de Zomel 20 ó 40 mg una vez al día.

Pacientes que necesitan de tratamiento continuo con aspirina en dosis baja (75-325 mg):
Prevencion de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja, en pacientes en riesgo: 20 mg o 40 una vez al día.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de Helicobacter pylori y para:
• Cicatrización de úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori.
• Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a Helicobacter pylori 20 mg de Esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de Claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Mantención de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales a continuación del tratamiento con Esomeprazol intravenoso:
40 mg una vez al día durante 4 semanas. El periodo del tratamiento oral deberá estar precedido por la terapia de supresión del ácido con esomeprazol intravenoso 80 mg administrado como una perfusión en bolo durante 30 minutos seguido de una perfusión intravenosa continua de 8 mg/h administrado durante 3 días.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de Zomel.

Pacientes de edad avanzada:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes entre los 12 y los 17 años de edad: solo en la indicación para el tratamiento a corto plazo del reflujo gastro-esofagico, la dosis recomendada es de 20 0 40 mg una vez al día.
Adolescentes de menos de 12 años de edad: No hay estudios que puedan garantizar la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años

Forma de administración:
Los comprimidos deberán tragarse enteros con la ayuda de líquido. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados. Para pacientes con dificultades para tragar, los comprimidos pueden también dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Remover hasta que los comprimidos se disgreguen y beber el líquido con los pellets inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse.
Para pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden dispersarse en agua sin gas y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante que se compruebe cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y de la sonda seleccionadas.
Zomel puede administrarse con alimentos o sin alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes.
Esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas:
Se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a <1/100); raras (> 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Muy raras
	Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
	Poco frecuentes	Edema periférico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hiponatraemia
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia; hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcaemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos de sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral
	Raras	Artralgia, mialgia

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Debilidad muscular
	Muy raras	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

Precauciones y Advertencias:

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con Zomel puede enmascarar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Utilización a largo plazo:
Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular.

Tratamiento a demanda:
Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia.

Erradicación de Helicobacter pylori:
Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de Helicobacter pylori, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre fármacos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

Infecciones gastrointestinales:
El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por Salmonella y Campylobacter.

Absorción de la vitamina B12:
Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. En el tratamiento a largo plazo, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12.

Hipomagnesemia:
Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden tener lugar manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y podrían pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del IBP.
En pacientes para los que se espera que estén en tratamiento prolongado o para aquellos que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), el profesional sanitario deberá valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fractura:
Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los estudios

observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fracturas entre un 10-40%. Parte de este aumento podría ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberán recibir tratamiento de acuerdo a las guías clínicas en vigor y deberán asegurarse una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS):
Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Nexium. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con otros medicamentos:
No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir. Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.
Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.
Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol.

Sacarosa:
Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa ó galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Interferencia con pruebas de laboratorio:
Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Zomel sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado reacciones adversas con el medicamento referente tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras). Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con el medicamento referente son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.
Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Lactancia:
Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente sobre los

efectos de esomeprazol en recién nacidos/niños. Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad:
Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad.

Interacciones:

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos.

Inhibidores de la Proteasa:
Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP 2C19.
Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, Cmax y Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, Cmax y Cmin medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, Cmax y Cmin medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato:
Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con IBPs. Se debe considerar una retirada temporal de esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus:
Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrolimus.

Medicamentos con absorción pH-dependiente:
La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado de la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19:
Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

Diazepam:
La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19.

Fenitoína:
La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol:
Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la Cmax y la AUC del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol:
El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la Cmax y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

Cisaprida:
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t1/2), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

Warfarina:
En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

Clopidogrel:
Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.
Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).
En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en relación a los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante:

Amoxicilina y quinidina:
Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib:
Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol:
Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4:
Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.
Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4
Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) puede conducir a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica:
Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Sobredosificación:

No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

Almacenaje:

Mantener fuera del alcance de los niños, mantener en su envase original, Almacenar a no más de 25°C.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MEDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

ZOMEL HP

Antiulceroso, Triterapia



Bibliografia:

Descripcion:

ZOMEL HP contiene amoxicilina, claritromicina, esomeprazol. Estos componentes actúan sinérgicamente logrando la erradicación del Helicobacter pylori.

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) : 1 g
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Claritromicina: 500 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula con microgránulos con recubrimiento entérico contiene:
Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidratado): 20 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 28 dosis para tratamiento de 14 días

Propiedades Farmacológicas:

Zomel HP triterapia reúne los tres componentes que se utilizan en su forma farmacéutica individual, en una presentación completa de uso cotidiano. Estos componentes actúan sinérgicamente logrando la erradicación del Helicobacter pylori. Estudios epidemiológicos revelan que la mayoría de los pacientes con úlcera gástrica y/o duodenal cursan con infección por Helicobacter pylori y su erradicación reduce el índice de recurrencia de las úlceras gástricas y/o duodenales, disminuyendo la necesidad de un tratamiento anti-secretor de mantención.

Amoxicilina:
Amoxicilina es un derivado semi-sintético de la penicilina, estable a pH ácido, con un espectro antibacteriano muy similar al de ampicilina.

Amoxicilina tiene acción bactericida, al igual que todos los antibióticos -lactámicos, gracias a la inhibición de la síntesis de un mucopéptido de la pared celular bacteriana, al interferir la actividad transpeptidasa de las proteínas

fijadoras de penicilinas (PBP), existentes en la membrana citoplasmática de las bacterias.

Para ejercer su acción inhibitoria de la síntesis de la pared celular, los antibióticos betalactámicos se unen en forma específica a las PBP. La unión de las PBP al antibiótico determina la inactivación de la enzima transpeptidasa y la activación de autolisinas bacterianas.

Los antibióticos betalactámicos presentan un patrón de actividad antimicrobiano tiempo-dependiente y su efecto se correlaciona con el tiempo que permanece el antibiótico en concentraciones superiores a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de la bacteria (T > CIM). Su acción bactericida es lenta y se manifiesta en la fase de crecimiento bacteriano, el efecto bactericida máximo ocurre a concentraciones bajas (+/- 4 veces la CIM). (Drusano GL y col. Enf Inf y Microbiol 2000, vol 20, N° 5, pág. 191-197)

Claritromicina:
Claritromicina es una antibiótico macrólido, semi-sintético, con mejor perfil farmacocinético y mejor tolerabilidad que la eritromicina.

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a la subunidad 50S ribosomal de los microorganismos susceptibles resultando en la inhibición de la síntesis de proteínas.
La terapia combinada de claritromicina con esomeprazol y amoxicilina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de Helicobacter pylori in vitro e in vivo.

Además, el metabolito 14-hidroxi-claritromicina también posee actividad antimicrobiana clínicamente significativa. El 14-hidroxi-claritromicina es dos veces más activo frente a Haemophilus influenzae en comparación al compuesto original. Sin embargo, contra el complejo Mycobacterium avium (MAC) el 14-hidroxi-claritromicina es 4 a 7 veces menos activo que claritromicina. La importancia clínica de este hallazgo se desconoce.

Esomeprazol:
Esomeprazol es un agente antisecretor gástrico, estructural y farmacológicamente relacionado con lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol. Esomeprazol no está relacionado química o farmacológicamente con los antagonistas del receptor H2, con agentes antimuscarínicos, o análogos de prostaglandinas. Esomeprazol es el S-isómero del omeprazol.

Esomeprazol actúa al interior de las células parietales gástricas, produciendo el bloqueo en el paso final de la secreción de ácido por las células, dando lugar a una potente y larga inhibición de la secreción de ácido.

Debido a que esomeprazol es lábil al ácido, esomeprazol se administra en cápsulas que contienen gránulos con recubrimiento entérico, con el fin de aumentar la biodisponibilidad oral de la droga.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Amoxicilina:
Absorción:
Amoxicilina muestra una biodisponibilidad de un 89%; administrada junto con alimentos no disminuye su absorción.

Distribución
Alcanza entre un 15% y un 25% de unión a proteínas plasmáticas, es capaz de atravesar al líquido cerebro espinal sólo cuando las meninges se encuentran inflamadas. En los fluidos bronquiales alcanza concentraciones del orden del 3.8% al 7.2% de la concentración que alcanza en el plasma. Se distribuye en bilis, vesícula biliar, pulmón, hígado, oído y líquido pleural en concentraciones superiores a la CIM de numerosas bacterias. Posee un volumen de distribución de 0.26 – 0.31 L/Kg.

Excreción:
La eliminación de amoxicilina es principalmente renal. Aproximadamente el 60% de una dosis de amoxicilina se elimina en orina sin cambios. La eliminación de amoxicilina puede disminuir si se administra en conjunto con medicamentos que poseen la misma vía de eliminación, como es el caso de probenecid. Posee un tiempo de vida media de 1,5 a 2 horas, mientras que en pacientes con falla renal puede llegar a ser de 5 a 20 horas.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
No se han realizado estudios de largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de

amoxicilina. Datos provenientes de estudios hechos con la asociación terapéutica, amoxicilina - ácido clavulánico, demuestran que la asociación no fue mutagénica.
En un estudio multigeneracional de reproducción en ratas, no se apreció deterioro de la fertilidad, efectos adversos reproductivos o efectos adversos de otro tipo con dosis de hasta 500 mg/kg.

Claritromicina:
Absorción:
Claritromicina se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Claritromicina es estable a pH ácido, posee una biodisponibilidad del orden del 50% debido a su extenso metabolismo hepático de primer paso. Los efectos de los alimentos sobre la absorción de claritromicina son mínimos.

Distribución
Claritromicina tiene una unión a proteínas plasmáticas entre un 42% y un 50%, posee una amplia distribución en el organismo: tejido gástrico, pulmón, oído medio, neutrofilos, próstata, esputo y tejidos en general, con excepción del sistema nervioso central en donde apenas se detectan pequeñas concentraciones de claritromicina. El volumen de distribución es de 243 a 266 litros, mientras que el metabolito activo, el 14-hidroxi-Claritromicina, posee un volumen de distribución de 304 a 309 litros.

Claritromicina se acumula en tejido pulmonar en concentraciones que son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas en el plasma. También se acumula en los leucocitos, en concentraciones alrededor de 9 veces superiores a las alcanzadas en el plasma, lo que hace que el fármaco sea especialmente eficaz contra patógenos intracelulares como Legionella pneumophila y Staphylococcus aureus.

Metabolismo:
El metabolismo de claritromicina es principalmente hepático, dando lugar al metabolito activo 14-hidroxi-Claritromicina, cuyo efecto es sinérgico con el compuesto original. Posee un tiempo de vida media de 3 a 7 horas, mientras que el metabolito activo posee un tiempo de vida media de 5 a 9 horas.

Excreción:
La eliminación renal es del orden del 20% al 40%, claritromicina posee un clearance renal de 114 a 203 mL/min. La medida en que la claritromicina se excreta en la orina depende de la dosis y de la formulación. A dosis más altas (1200 mg versus 250 mg), el clearance renal disminuye; en base a esta evidencia se sugiere que el metabolismo puede ser saturable a dosis más altas. Sólo una pequeña cantidad de la dosis original se excreta por las heces o por la bilis.

Poblaciones especiales:
Las concentraciones de claritromicina al estado de equilibrio en pacientes con insuficiencia hepática no difieren de las concentraciones detectadas en sujetos sanos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
Todas las pruebas de mutagenicidad in vitro arrojaron resultados negativos, excepto el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas que mostró un resultado débilmente positivo en una prueba y negativo en otra.

Estudios con claritromicina administrada por vía oral a monos, en dosis equivalentes a 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, demostró que produce pérdida embrionaria.

En conejos, la pérdida fetal ocurrió con dosis intravenosa de 33 mg/m2, que es 17 veces menor que la dosis oral máxima diaria propuesta en humanos (618 mg/m2).

Estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina no se han realizado.

Esomeprazol:
Absorción:
En individuos sanos, la biodisponibilidad de esomeprazol demostró aumentar durante el tratamiento con dosis múltiples.

Después de la administración de esomeprazol, el tiempo que demora en alcanzar la concentración plasmática máxima es de 1,6 horas.

Esomeprazol debe tomarse al menos 1 hora antes de las comidas. La administración de esomeprazol junto con alimentos reduce el área bajo la curva en 33% a 53%.

Distribución:
Esomeprazol posee una unión a proteínas plasmáticas del 97% y el volumen de distribución aparente en voluntarios sanos es de aproximadamente 16 L.

Metabolismo:
Esomeprazol es metabolizado en el hígado mayoritariamente por el sistema enzimático citocromo P450 (2C19). La isoenzima CYP 2C19 exhibe un polimorfismo que afecta la farmacocinética de esomeprazol, la relación de las áreas bajo la curva de esomeprazol entre las personas que presentan polimorfismo de la CYP 2C19 y el resto de la población es de aproximadamente 2:1.

Excreción:
El tiempo de vida media de esomeprazol es de aproximadamente 1 a 1,5 horas. Menos del 1% de la droga es excretada en la orina como fármaco inalterado. Aproximadamente el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina; el resto se elimina en forma de metabolitos inactivos en las heces.

Poblaciones especiales
Pacientes Geriátricos
Los valores de área bajo la curva y Cmax fueron ligeramente superiores en este grupo de pacientes. El ajuste de dosis en función de la edad no es necesario.

Pacientes pediátricos
Tras la administración de una dosis única durante 5 días, la exposición al fármaco (área bajo la curva) para la dosis de 10 mg en pacientes de 6 a 11 años fue similar a la observada con la dosis de 20 mg en adultos y adolescentes de 12 a 17 años. La exposición total para la dosis de 10 mg en pacientes de 1 a 5 años fue aproximadamente un 30% superior a lo observado con dosis de 10 mg en pacientes de 6 a 11 años. La exposición total con la dosis de 20 mg en pacientes de 6 a 11 años fue mayor que la observada con la dosis de 20 mg en pacientes de 12 a 17 años de edad y adultos, pero menor que la observada con la dosis de 40 mg en pacientes de 12 a 17 años de edad y adultos.

Género
No es necesario el ajuste de la dosis según género.

Insuficiencia renal
No se esperan alteraciones en la farmacocinética de esomeprazol en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh clase A y B). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh clase C) no debe superarse la dosis de 20 mg una vez al día.

Indicaciones:

Terapia combinada indicada para la erradicación de infecciones por helicobacter pylori en pacientes cursando con úlcera gástrica y/o duodenal

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y ancianos:
El esquema terapéutico recomendado es 1 comprimido dispersable de amoxicilina 1g, 1 comprimido de

claritromicina 500 mg y 1 cápsula de Esomeprazol 20 mg administrados cada 12 horas a lo menos 1 hora antes de ingerir alimentos, por un periodo de 7 o 10 días, con un máximo de 14 días.

Dosis pediátrica:
No ha sido establecida la seguridad y eficacia de del uso de esta terapia en niños con úlcera duodenal asociada a H.pylori

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de las formulaciones descritas o que presenten antecedentes o tengan hipersensibilidad a las penicilinas o a algún antibiótico macrólido, o que hayan presentado hipersensibilidad a otros inhibidores de la bomba de protones.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, disopiramida, quinidina, ergotamina y dihidroergotamina.

Carcinogenesis:

El potencial carcinogénico se evaluó en estudios en ratas macho y hembra mediante los estudios de omeprazol, del cual esomeprazol es un enantiómero. Omeprazol produjo células carcinoides gástricas La hiperplasia de las células enterocromafines estaba presente en todos los grupos tratados independiente del sexo.

Esomeprazol dio negativo en el test de Ames, en la prueba de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea y en la prueba in vivo de micronúcleos de ratón. Esomeprazol, sin embargo, dio positivo en el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. Omeprazol dio positivo en el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en la prueba in vivo de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea de ratón y en la prueba in vivo de micronúcleos de ratón.

Los efectos potenciales de esomeprazol sobre la fertilidad y capacidad de reproducción se evaluaron mediante los estudios de omeprazol. Omeprazol en dosis que equivalen a 56 veces la dosis humana se encontró que no tienen ningún efecto sobre el comportamiento reproductivo de los animales.

Reacciones Adversas:

Amoxicilina:
La diarrea es la reacción adversa más frecuente. Otras reacciones adversas son: candidiasis mucocutáneas, náuseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, leucopenia, agranulocitosis, cristaluria, hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, convulsiones, cambio de ánimo y vértigo.

Claritromicina:
La mayoría de los efectos adversos observados fueron de carácter leve y transitorio. Menos del 3% de los pacientes adultos sin infecciones por micobacterias y menos del 2% de los pacientes pediátricos sin infecciones por micobacterias, descontinuaron el tratamiento debido a la aparición de los efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuente producto de la administración de claritromicina en adultos fueron diarrea (3%), náuseas (3%), alteración del gusto (3%), dispepsia (2%), dolor/malestar abdominal (2%) y cefalea (2%). En los pacientes pediátricos, los eventos más frecuentes fueron diarrea (6%), vómitos (6%), dolor abdominal (3%), prurito (3%) y cefalea (2%). La mayoría de estos acontecimientos fueron leves o moderados en cuanto a su gravedad. De todos los eventos adversos reportados, sólo el 1% se calificó como grave.

Experiencia post comercialización
Otras reacciones adversas que han sido asociadas a la administración de claritromicina incluyen reacciones

alérgicas leves que van desde urticaria y erupciones cutáneas, hasta casos raros de anafilaxis, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, glositis, estomatitis, moniliasis oral, anorexia, vómitos, pancreatitis, decoloración de la lengua, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, mareos, decoloración de los dientes. Se han descrito casos aislados de pérdida de audición que normalmente ha sido reversible. Alteraciones del sentido del olfato y perversión del gusto o pérdida del gusto también han sido reportadas.

Efectos adversos transitorios en el SNC, como ansiedad, cambios de comportamiento, estados de confusión, convulsiones, despersonalización, desorientación, alucinaciones, insomnio, comportamiento maníaco, pesadillas, psicosis, tinitus, temblor y vértigo han sido comunicados tras la administración de claritromicina. Estos eventos generalmente se resuelven con la interrupción del tratamiento.

Disfunción hepática, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, hepatitis hepatocelular y / o colestásica, con o sin ictericia, se ha reportado con poca frecuencia tras la administración de claritromicina. Esta disfunción hepática puede llegar a ser grave y es generalmente reversible. En muy raros casos la insuficiencia hepática conlleva un resultado fatal.

Se han notificado casos raros de hipoglucemia, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina.

Al igual que con otros macrólidos, claritromicina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes.

Se han comunicado casos de nefritis intersticial coincidente con el uso de claritromicina.
se ha informado de toxicidad por colchicina debido al uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales padecían de insuficiencia renal, reportándose incluso muertes.

Esomeprazol:
Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son cefalea y diarrea, náuseas, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento y sequedad de boca.

En pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥ 1%) producto del tratamiento con esomeprazol fueron diarrea (2,8%), cefalea (1,9%) y somnolencia (1,9%). En pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, las reacciones adversas más frecuentemente informadas (≥2%) producto del tratamiento fueron cefalea (8,1%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2%) y náuseas (2%).

Reacciones adversas probablemente relacionadas con la administración de esomeprazol con una incidencia <1% son:
General: distensión abdominal, alergias, astenia, dorsalgia, dolor pectoral, edema facial, edema periférico, sofocos, fatiga, fiebre, gripe, edema generalizado, edema en las piernas
Cardiovasculares: sofocos, hipertensión, taquicardia
Endocrinos: bocio
Gastrointestinales: irregularidad en el tránsito intestinal, estreñimiento agravado, dispepsia, disfagia, displasia gastrointestinal, dolor epigástrico, flatulencia, molestias esofágicas, gastroenteritis, hemorragia digestiva, hipo, molestias faríngeas, edema lingual, estomatitis ulcerativa, vómitos
Auditivos: otalgia, tinitus
Hematológicos: adenopatías cervicales, epistaxis, anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia
Hepáticos: bilirrubinemia aumentada, función hepática anormal, aumento de SGOT y SGPT
Metabólicos/nutricionales: glucosuria, hiperuricemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, deficiencia de vitamina B12, aumento de peso, sed, disminución de peso
Musculoesqueléticos: artralgia, artropatía, calambres, fibromialgia, polimialgia reumática
Sistema nervioso/psiquiátricos: anorexia, apatía, aumento del apetito, confusión, depresión, vértigo, aumento del tono muscular, nerviosismo, hipoestesia, impotencia, insomnio, migraña, parestesia, trastornos del sueño, somnolencia, temblor, vértigo, defecto del campo visual
Reproductivos: dismenorrea, alteraciones menstruales, vaginitis
Respiratorios: tos, disnea, edema de laringe, faringitis, rinitis, sinusitis
Piel y anexos: acné, angioedema, dermatitis, prurito, erupción eritematosa, erupción máculo-papular, inflamación de la piel, aumento de la sudoración, urticaria
Sentidos especiales: otitis media, parosmia, pérdida del gusto, alteración del gusto
Urogenitales: albuminuria, cistitis, disuria, infección por hongos, hematuria, alteración de la frecuencia de micción, moniliasis, candidiasis genital, poliuria

Visuales: visión anormal

Durante el tratamiento con esomeprazol se produjeron los siguientes cambios (≤1%), clínicamente significativos, en los exámenes de laboratorio clínico aumento de la creatinina, ácido úrico, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, ALT (Alanina aminotransferasa) y AST (Aspartato aminotransferasa), hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, gastrina sérica, potasio, sodio, tiroxina y TSH.
Se observaron disminuciones en la hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, plaquetas, potasio y sodio.

Hallazgos endoscópicos notificados: duodenitis, esofagitis, estenosis esofágica, úlcera esofágica, várices esofágicas, úlcera gástrica, gastritis, pólipos benignos o nódulos, esófago de Barrett, y decoloración de la mucosa.

Experiencia post-comercialización
Debido a que estas reacciones se comunican voluntariamente, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con esomeprazol. Estas reacciones se enumeran a continuación:
Sanguíneo y linfático: Agranulocitosis, pancitopenia
Oftálmicas: visión borrosa
Gastrointestinales: pancreatitis, estomatitis
Hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis con o sin ictericia
Sistema inmunológico: reacción anafiláctica/shock
Infecciones e infestaciones: candidiasis gastrointestinal
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
Sistema nervioso: encefalopatía hepática, alteraciones del gusto
Trastornos psiquiátricos: agresión, agitación, depresión, alucinaciones
Renal y urinario: nefritis intersticial
Reproductivas y de la mama: ginecomastia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo.
De la piel y tejido subcutáneo: alopecia, eritema multiforme, hiperhidrosis, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Amoxicilina:
Se han reportado serias reacciones anafilácticas que han llegado a ser ocasionalmente fatales tras la administración de penicilina; sin embargo la anafilaxia es más probable tras la administración parenteral y/o en pacientes con historial de sensibilidad a múltiples alergenos. Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina, el paciente debe ser instruido de comunicar al médico si ha experimentado previamente reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, a otros alérgenos, o a cefalosporinas, ya que existe la posibilidad de experimentar una reacción alérgica cruzada. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento con amoxicilina debe interrumpirse. Reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento médico de emergencia.
En pacientes con mononucleosis no es recomendable administrar amoxicilina, por la posible aparición de rash eritematoso.
Si se producen sobreinfecciones, el tratamiento con amoxicilina deberá interrumpirse e iniciarse una terapia adecuada para la erradicación del patógeno responsable de la superinfección.
Alteraciones en los exámenes de laboratorio
Se han reportado elevaciones moderadas de la SGOT y la SGPT, pero el significado de estas elevaciones se desconoce.
Este producto contiene Aspartamo, precaución en pacientes fenilcetonúricos

Claritromicina:
Claritromicina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, salvo en circunstancias clínicas en las que no existiera una terapia alternativa. La paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto producto de la administración de Claritromicina durante el embarazo. El uso concomitante con colchicina puede producir toxicidad, especialmente en los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia renal; incluso se han reportado muertes por esta toxicidad.

Debido al riesgo de resistencia a Claritromicina, esta debe administrarse frente a la existencia o una fuerte sospecha de infección bacteriana

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática y renal, pacientes con insuficiencia renal requieren ajuste de dosis o modificación de los intervalos de administración. Cuando el clearance de creatinina es menor de 25 mL/min no se recomienda la administración concomitante de claritromicina con ranitidina citrato de bismuto.
La concomitancia con ranitidina citrato de bismuto debe evitarse en pacientes con antecedentes de ataques de porfiria.
La exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o la aparición de síntomas tipo síndrome miasténico, han sido reportados en pacientes en tratamiento con claritromicina, especialmente en pacientes que concomitantemente se encontraban en tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Amoxicilina y Claritromicina:
La diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo amoxicilina y/o claritromicina. La diarrea puede variar en severidad, desde diarrea leve hasta un cuadro fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que pueden alterar la flora intestinal normal puede llevar a la proliferación de C. difficile.
Las toxinas producidas por algunas cepas de C. difficile pueden causar un incremento en la morbilidad y mortalidad de la diarrea, la cual se puede volver refractaria a la terapia con antibióticos llegando a requerir colectomía. La diarrea asociada a C. difficile debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.
Si se sospecha o confirma DACD, el uso de antibióticos no selectivos contra C. difficile debe ser suspendido, junto con esto se debe instaurar tratamiento adecuado contra C. difficile y monitorear al paciente, con un adecuado control de los fluidos y electrolitos plasmáticos, y suplementos proteicos.

Esomeprazol:
Administre con precaución a pacientes con antecedentes de cáncer gástrico; la respuesta sintomática a esomeprazol no excluye la posibilidad de una enfermedad gástrica maligna.
Ocasionalmente se han identificado casos de gastritis atrófica, evidenciados mediante biopsias gástricas de los pacientes tratados a largo plazo con omeprazol, del cual esomeprazol es un enantiómero.
Administrar con precaución a pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo deben ser objeto de supervisión médica regular.
Este producto contiene azúcar, precaución en diabéticos.

Embarazo y Lactancia:

Amoxicilina:
Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Puede administrarse a embarazadas sólo cuando es claramente necesario.
Lactancia: Este medicamento se distribuye a la leche materna. No existe información suficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se administra amoxicilina durante la lactancia. Puede administrarse con precaución a las mujeres que dan de mamar.

Claritromicina:
Embarazo: Categoría C. Se han realizado estudios en animales que han revelado efectos fetotóxicos (teratógenos o de otro tipo), sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Este tipo de drogas no debe administrarse a mujeres embarazadas y sólo podrán ser administradas en aquellas circunstancias clínicas en que no exista terapia alternativa, informando a la paciente del potencial riesgo para el feto producto de la administración de claritromicina.
Lactancia: Las pruebas disponibles no son concluyentes y la información es insuficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se utiliza claritromicina durante la lactancia. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico, contra los riesgos para el lactante antes de recetar este fármaco durante la lactancia. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra claritromicina a una madre lactante.

Esomeprazol:
Embarazo: La información clínica sobre la exposición de esomeprazol durante el embarazo es insuficiente. Debe tenerse cuidado al prescribir este medicamento a mujeres embarazadas.
Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Interacciones:

Amoxicilina:
El uso concomitante de amoxicilina con antibióticos aminoglicósidos puede producir una pérdida en la eficacia de estos últimos.

Los antibióticos macrólidos, las tetraciclinas, las sulfamidas o el cloranfenicol pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas.

La administración concomitante de amoxicilina junto con contraceptivos orales (estrógeno/progestágeno), puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de estos medicamentos.

Si amoxicilina se administra conjuntamente con acenocumarol o warfarina se incrementa el riesgo de hemorragias. Si se administra conjuntamente con alopurinol aumenta el riesgo de experimentar prurito.

El uso concomitante de amoxicilina y metrotrexato aumenta el riego de toxicidad de metrotrexato. El uso conjunto de amoxicilina con probenecid incrementa las concentraciones séricas de amoxicilina. Administrar amoxicilina junto con la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. Amoxicilina administrada en conjunto con venlafaxina podría aumentar el riesgo de producir síndrome serotoninérgico.

Claritromicina:
El uso concomitante de claritromicina con ciertos medicamentos puede ocasionar prolongación en el intervalo Q-T originando una posible cardiotoxicidad; entre ellos: astemizol, hidrato cloral, cisaprida, digoxina, fluconazol, foscarnet, halotano, isoflurano, octeotride, probucol, terfenadina, vasopresina, algunos anti-arrítmicos (amiodarona, bepridil, hidroquinona, procainamida, sotalol, tedisamil), anti-sicóticos y antidepresivos tricíclicos, algunos anti-maláricos (artemeter, cloroquina, halofantrina, mefloquina) y algunos antibióticos (eritromicina, gemifloxacino, espiramicina, telitromicina, cotrimoxazol).

Claritromicina podría producir una elevación de las concentraciones séricas de otros medicamentos, debido a una inhibición del metabolismo del CYP3A, interrumpiendo la metabolización de los medicamentos que se administran concomitantemente, entre ellos: bromocriptina, carbamazepina, cilastazol, cinacalcet, colchicina, anticoagulantes orales, estrógenos conjugados, etinilestradiol, derivados del ergot, eletriptan, eszopiclona, fentanil, fluoxetina, nifedipino, fenitoina, salmeterol, sildenafil, tadalafil, teofilina, ácido valproico, venlafaxina, verapamilo, algunos anti-neoplásicos como bortezomib, ciclosporinas, dasatinib, erlotinib, imitanib, etc., algunos anti-retrovirales como etravirine, maraviroc, saquinavir, algunos glucocorticoides como budesonida, fluticasona, metil-prednisolona e inmunoreguladores como sirolimus y tracrolimus.

Se ha descrito que la administración concomitante de claritromicina con triazol-benzodiazepinas y las benzodiazepinas relacionadas puede ocasionar una disminución en la tasa de metabolización de estas últimas, aumentando la actividad farmacológica de la benzodiazepina, evidenciado la aparición de efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (somnolencia y confusión).

El uso concomitante de claritromicina con anti-retrovirales como atazanavir, darunavir, delaviridine, efavirenz, indinavir, lopinavir, ritonavir o con voriconazol, puede producir una elevación en las concentraciones plasmáticas de claritromicina.

Al igual que con otros macrólidos, claritromicina podría aumentar las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina y simvastatina). Escasos reportes de rabdomiolisis han sido comunicados tras la concomitancia con estos medicamentos.

La coadministración de claritromicina y omeprazol eleva los niveles séricos de ambos medicamentos.

En la administración conjunta con Tolterodina se puede ver incrementada la biodisponibilidad de este fármaco. Se sugiere disminuir la dosis en pacientes que reciban simultáneamente ambos fármacos.

El uso de claritromicina con glimepirida, glipicida, gliburida o repaglinida incrementa el riesgo de sufrir una hipoglucemia. Cuando se administra con itraconazol se pueden elevar tanto las concentraciones séricas de itraconazol como las de claritromicina, mismo efecto que produce la administración conjunta con tipranavir. Si se

administra claritromicina con lansoprazol podría producirse glositis, estomatitis y/o oscurecimiento de la lengua.

El uso concomitante de claritromicina con neviparina puede producir un descenso en las concentraciones plasmáticas de claritromicina. Al administrar claritromicina con paroxetina aumenta el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico. Si claritromicina se administra con prednisona existe el riesgo de experimentar efectos adversos sicóticos.

La concomitancia de claritromicina con rifabutin o rifapentina podría ocasionar una disminución de las concentraciones de claritromicina.

Esomeprazol:
Inhibidores de la proteasa del VIH.
El uso concomitante de atazanavir y nelfinavir con inhibidores de la bomba de protones no se recomienda. La administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones puede reducir sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, con la consecuente pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a los medicamentos. La co-administración de saquinavir con inhibidores de la bomba de protones puede producir un aumento de las concentraciones de saquinavir, aumentando potencialmente la toxicidad de saquinavir; debido a esto la dosis de esomeprazol debe ser reducida en pacientes en tratamiento con saquinavir.

Omeprazol, de los cuales esomeprazol es un enantiómero, puede interactuar con algunos medicamentos antirretrovirales. La importancia clínica y de los mecanismos detrás de estas interacciones no se conoce. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los fármacos antirretrovirales. Otros posibles mecanismos de interacción serían a través del CYP 2C19.

Medicamentos con absorción dependiente del pH gástrico
Es posible que esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones interfieran con la absorción de otros fármacos en los que el pH gástrico es un factor determinante para su biodisponibilidad oral (por ejemplo, ampicilina, digoxina, sales de hierro, ketoconazol, itraconazol).

Warfarina
Se ha reportado aumento del tiempo de protrombina en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones y warfarina concomitantemente.

Clopidogrel
La coadministración de omeprazol, un inhibidor de CYP2C19, (al igual que esomeprazol), con clopidogrel produjo menores niveles del metabolito activo clopidogrel y una reducción en la eficacia clínica de clopidogrel. La administración de clopidogrel y omeprazol con diferencia de 12 horas no redujo esta interacción. Por lo tanto, el uso concomitante de inhibidores de la CYP2C19, incluido esomeprazol, con clopidogrel se debe evitar.

Voriconazol
Debido a que la inhibición del metabolismo de esomeprazol es mediado por CYP2C19 y CYP3A4, la exposición de esomeprazol puede aumentar en más de 2 veces cuando se administran conjuntamente con voriconazol. Pacientes tratados con dosis altas (hasta 240 mg/día) de esomeprazol para el síndrome de Zollinger-Ellison pueden requerir ajustes de dosis.

Diazepam
Esomeprazol puede potencialmente interferir con el metabolismo del CYP 2C19. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol y diazepam, un sustrato de CYP 2C19, se tradujo en una disminución de un 45% en el clearance de diazepam.

Sobredosificación:

Amoxicilina:
La sintomatología de la sobredosificación se da principalmente con oliguria, nefritis intersticial; y en casos graves se ha producido cristaluria que puede llevar a falla renal.

Se debe descontinuar la administración de amoxicilina, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. Si la sobredosis es reciente y no hay alguna contraindicación de por medio, se podrá inducir emesis

o implementar otros métodos con el fin de eliminar la droga del estómago. En caso de falla renal, esta debería desaparecer como resultado del fin de la administración de amoxicilina.

Claritromicina:
La sobredosis de claritromicina puede causar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, náuseas y diarrea.

El tratamiento de la sobredosificación parte por la rápida eliminación del fármaco no absorbido y la implementación de medidas de apoyo para tratar la sintomatología presente. Al igual que con otros macrólidos, la hemodiálisis o diálisis peritoneal no afecta mayormente las concentraciones séricas de claritromicina.

Esomeprazol:
La dosis letal en ratas fue de 510 mg/kg (alrededor de 103 veces la dosis humana recomendada). Los principales signos de toxicidad aguda son la reducción de la actividad motora, cambios en la frecuencia respiratoria, temblor, ataxia y convulsiones clónicas e intermitentes. Los síntomas descritos en relación con la sobredosis de esomeprazol son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no presentan complicaciones.

Los informes de sobredosis con omeprazol en los seres humanos también pueden ser tomados en consideración. Las manifestaciones fueron variables, pero incluyen confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, sudoración, sofocos, dolor de cabeza, sequedad de boca, y otras reacciones adversas. No existe un antídoto específico para esomeprazol. Esomeprazol posee una amplia unión a proteínas, la diálisis no ayuda a la eliminación de esomeprazol. En el caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C, protegido de la luz y humedad.