



# VADEMÉCUM **SAVAL**

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



[www.savalcop.com](http://www.savalcop.com)



# **SAVAL**

Siempre junto a ti



# Vademecum SAVAL

Indice de productos

AMOVAL 1 GRAMO  
BLOX  
BLOX-D  
BUXON  
CELTUM  
CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO  
FORTE  
CLONEX CD  
DESPEVAL  
DIABELINA  
EVOCAZ CD  
LATOF  
LATOF-T  
LEOVAL  
LUKANEX  
MOXAVAL  
MOXOF  
MOXOF D  
NICODROPS  
NICOTEARS  
NICOTEARS GEL  
NIRVAN  
NOVOTEARS  
OBEXOL  
OFTAFILM SP  
OFTAVITA  
OFTOL / OFTOL FORTE  
OFTOL PLUS  
OLOF  
PERTIUM  
RUX  
TIOF  
TIOF MAX  
TIOF PLUS  
TRAVOF SP  
TRES / TRES FORTE  
TRIOVAL DÍA y NOCHE  
VALAXAM  
VALAXAM D  
XOLOF-D

# AMOVAL 1 GRAMO

Antibiótico



## Descripción:

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  $\beta$ -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).

## 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, náuseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofilia, 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 alérgenos. 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 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.

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 controlados 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 metotrexato aumenta el riesgo de toxicidad de metotrexato. 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 discontinuar 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.

# BLOX

Antihipertensivo



## Descripción:

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 sola 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 ~~45%~~ 40% después de la administración oral de Candesartan. El peak de la concentración sérica promedio (C<sub>máx</sub>) 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 0,13 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<sup>14</sup>, 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 C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva (AUC) de Candesartan se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartan en pacientes jóvenes 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, bloqueadores 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 Cilxetililo (2,4%) y el placebo (2,6%).

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia ( $\geq$  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, náusea, 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 antagonistas 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-D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografía:

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

## Descripción:

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 tiazídico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de los electrolitos, 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 través 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 está 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 cardíaca 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 administración 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 líquido 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva (AUC) de Candesartán se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartán en pacientes jóvenes 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  $C_{max}$  y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la  $t_{1/2}$  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  $t_{1/2}$  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  $\geq 30$  ml/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 candesartán 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 Candesarán 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 m<sup>2</sup> 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 candesarán, 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 rhabdomiolisis 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 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 ( $\geq 50000$  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 periódicamente los electrolitos 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 advertido 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.

Quando 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 administra 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 esteroideos 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 esteroideos, 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.**

# BUXON

Antidepresivo / Antitabáquico



## Descripción:

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 C<sub>max</sub> 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 bupropión.

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 antidepressiva 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 ( $\pm$  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 ( $\pm$  10) y 37 ( $\pm$  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, C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub>) y sus metabolitos activos (t<sub>1/2</sub>). En pacientes con cirrosis hepática grave, la C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 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  $30,9 \pm 10,8$  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 cardíaca), 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 demostrado 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, náuseas, agitación y migraña.

Las reacciones adversas comúnmente observadas durante el tratamiento con bupropion son: anorexia, sequedad bucal, sudoración, tinitus, prurito; 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%
Tinnitus	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 musculoesquelético 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, hipertonia, 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, rhabdomiolisis, 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 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.

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 siguientes 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 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.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por sí 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 más 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 hacia 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 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 suicidalidad; 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 cardíaca 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 realizada 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, rhabdomiolisis, 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.**

# CELTIUM

Antidepresivo



## Bibliografía:

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.

## Descripción:

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-HT<sub>1A</sub>, el 5-HT<sub>2</sub>, los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, el  $\alpha_1$ -, el  $\alpha_2$ -, los  $\beta$ -adrenérgicos, los histaminérgicos H<sub>1</sub>, 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 supratrapéutica 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 continuamente, 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 (T<sub>max</sub> 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 (V<sub>d</sub>, β/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 N-óxido. 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 ( $t_{1/2\beta}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  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,  $C_{m\acute{a}x}$  al estado de equilibrio y el AUC de escitalopram fueron similares en pacientes adolescentes 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 cardíaca 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 muchos medicamentos catiónicos anfífilos. 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 espermatozoides anormales 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 del 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 fase 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 reevaluarse 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 antidepressivo 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 monoaminoxidasa (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)
	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales, libido disminuida, Mujeres: anorgasmia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado confusional
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinación
	No conocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida (2)
	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
Trastornos del sistema nervioso	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	Bradycardia
	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
	Muy frecuente	Náuseas
Trastornos gastrointestinales	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 cardíacas.

**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 siguientes 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 hacia 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 discontinuarla; misma recomendación se da si se requiere al administrar concomitantemente escitalopram con algún anti-inflamatorio no esterooidal, 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 discontinuado 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 dipyridamol), 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 cardíacas.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca 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 cardíaca estable, debe considerarse la revisión del ECG antes de iniciar tratamiento con escitalopram.

Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia cardíaca, 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 midriático 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.

#### EFFECTOS 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, hipertonia, 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 monoaminoxidasa (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 sustratos 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 cardíaca 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.**

# CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO FORTE

**Antibiótico**



## Descripción:

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 COMPRIMIDOS

Cada comprimido recubierto contiene:

Amoxicilina trihidrato 875 mg

Ácido Clavulánico 125 mg

Excipientes: c.s.

### 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 875/125 comprimidos: Envase con 14 y 20 comprimidos recubiertos

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. Pneumoniae*, 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, cardíacas, 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 400/57 25/3,6	Clavinex Duo 400/57 45/6,4	Clavinex Duo Forte 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/m<sup>2</sup>/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, eosinofilia, 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, framiventina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, puede producir una pérdida 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 discontinuar 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.

# CLONEX CD

**Ansiolítico / Anticonvulsivante**



## Bibliografía:

1. Folleto producto clonazepam, publicado por la AEMPS. Febrero 2014.

## Descripción:

CLONEX CD contiene clonazepam, un anticonvulsivante, sedante, miorelajante 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, miorelajante 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 inhibitor 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 recomendada 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 libido.

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 disartría, 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 de 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 porfirrogénico, 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.

# DESPEVAL

**Antihistamínico**



## Descripción:

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 hidrox-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-hidrox-desloratadina. Estas diferencias relacionadas con la edad parecen no poseer importancia clínica y por ende no se recomienda ajuste 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 observó 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<sup>2</sup>), 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<sup>2</sup>) 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-hidrox-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 apreció 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.

# DIABELINA

Inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4



## Descripción:

Diabelina contiene sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los adultos que padecen con diabetes mellitus tipo 2.

## Composición:

BIOEQUIVALENCIA: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como clorhidrato) 100 mg

Excipiente c.s.

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01.

Mecanismo de acción:

Diabelina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan

hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial.

El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

Propiedades farmacocinéticas:

BIOEQUIVALENCIA: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción:

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ , la Cmax fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, Diabelina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la Cmax y la C24h con la dosis (la Cmax tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C24h tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución:

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación:

Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor.

Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

Tras una dosis oral de [14C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos in vitro indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Datos in vitro muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación:

Tras la administración de una dosis oral de [14C] sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante la semana siguiente a la administración. La t1/2 terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. In vitro, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI50=160  $\mu\text{M}$ ), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250  $\mu\text{M}$ ) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Característica de los pacientes:

La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

#### Insuficiencia renal:

Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ( $\text{TFG} \geq 60$  a  $< 90$  ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{TFG} \geq 45$  a  $< 60$  ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{TFG} \geq 30$  a  $< 45$  ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{TFG} < 30$  ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con  $\text{TFG} < 45$  ml/min.

#### Insuficiencia hepática:

No se precisa un ajuste de la dosis de Diabelina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh  $\leq 9$ ). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh  $> 9$ ). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina.

#### Pacientes de edad avanzada:

No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes.

#### Población pediátrica:

No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos  $< 10$  años.

#### Otras características de los pacientes:

No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC).

#### Datos preclínicos sobre seguridad:

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondientes a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica.

Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en estudios preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1).

## Indicaciones:

Monoterapia y tratamiento combinado:

Diabelina está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los adultos que padecen con diabetes mellitus tipo 2.

## Posología y Administración:

Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día.

Cuando Diabelina se usa en combinación con un secretagogo de la insulina (como por ejemplo sulfonilurea) o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja del secretagogo o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se omite una dosis de Diabelina, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), la dosis de diabelina es de 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 30$  a  $< 45$  ml/min) la dosis de sitagliptina es de 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG  $< 15$  ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es de 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Diabelina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Diabelina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado.

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada:

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica:

Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 debido a su escasa eficacia.

No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menos de 10 años.

Forma de administración:

Diabelina puede tomarse con o sin alimentos.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

## Reacciones Adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea e insulina.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Poco frecuente
Angioedema	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida

Urticaria	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida
Enfermedad exfoliativa de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso	Frecuencia no conocida

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia	Poco frecuente
Mialgia	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida
Artropatía	Frecuencia no conocida

#### Trastornos renales y urinarios

Función renal alterada	Poco frecuente
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5 %, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

#### Población pediátrica

En ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## Precauciones y Advertencias:

#### Generales

No debe utilizarse Diabelina en pacientes con diabetes tipo I ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### Pancreatitis aguda:

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de Diabelina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se

debe reiniciar el tratamiento con Diabelina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes:

Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Insuficiencia renal:

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han recogido notificaciones de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con Diabelina. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso:

Hay informes de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con Diabelina se debe interrumpir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Diabelina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Diabelina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Ante falta de datos en humanos, no debe utilizarse sitagliptina durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. No debe utilizarse sitagliptina durante la lactancia.

Fertilidad:

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

## Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina:

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Ensayos in vitro indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la

vía de la CYP3A4, solo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado.

En ensayos in vitro de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C<sub>max</sub> de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos:

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C<sub>max</sub> plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Datos in vitro sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p in vivo.

## Sobredosificación:

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte.

Sitagliptina se dializa modestamente. En ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

## 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

Almacenar a no más de 30°C

# EVOCAZ CD

Inhibidor de la colinesterasa



## Bibliografía:

Folleto producto HIDROCLORURO DE DONEPEZILO, publicado por la AEMPS con fecha Diciembre de 2022.

## Descripción:

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 donepezilo<sup>14</sup>C-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 glucurónico 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 (C<sub>max</sub>) 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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: libido aumentada, hipersexualidad.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: síncope, mareos, insomnio. Poco frecuentes: convulsiones. Raras: síntomas extrapiramidales. Muy raras: síndrome neuroléptico maligno. Frecuencia no conocida: pleurotónos (síndrome de Pisa).

Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: bradicardia. Raras: bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular. Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: diarrea, náuseas. Frecuentes: vómitos, molestias abdominales. Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, úlceras gástrica y duodenal.

Trastornos hepato biliares: 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 creatinquinasa 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 (hipocalcemia, 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 anomalías potencialmente mortales del ritmo cardíaco 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 acetilcolinesterasa, 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 máquinas. 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 máquinas 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 cardíaca. 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.

# LATOF

Antiglaucomatoso



## Bibliografía:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost.
2. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002

## Descripción:

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  $0,16 \pm 0,02$  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 esterases 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  $\omega$ -oxidación de ácidos grasos.

### Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ( $t_{1/2} = 17$  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  $\omega$ -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/uveítis) 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 desgarramiento 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 de latanoprost 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 paradójica 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 está 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-T

Antiglaucomatoso



## Bibliografía:

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 OPHTHALMIC.
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.

## Descripción:

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, timolol 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 F2 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  $\beta$ -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no está 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  $0,16 \pm 0,02$  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  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.

### Excreción

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ( $t_{1/2} = 17$  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  $\beta$ -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 cardíaca, 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 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 cardíacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardíaca.

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/uveítis) 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 desgarramiento 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 paradójica 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 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 alérgenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alérgenos, 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 timosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 cardíaca (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 cardíaco.

### 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

# LEOVAL

Antiepiléptico



## Bibliografía:

1. Folleto producto LEVETIRACETAM comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha Octubre de 2015.

## Descripción:

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 Ca<sup>2+</sup> mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca<sup>2+</sup> tipo N y reduciendo la liberación de Ca<sup>2+</sup> de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina, inducidas por zinc y β-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.

#### EFFECTOS 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 (C<sub>máx</sub>) 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 (C<sub>máx</sub>) 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 medible 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  $7\pm 1$  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 adolescentes 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 ( $\geq 18$  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 m <sup>2</sup> )	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 <sup>1</sup>	-	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>2</sup>

(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 m <sup>2</sup> )	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 <sup>1 2</sup>

(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 m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup> o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionario fetal (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/m<sup>2</sup>) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario fetal 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

## 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 tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

- Trastornos musculoesqueléticos 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.

# 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 (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 alérgeno 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 LTD<sub>4</sub> en el receptor de CysLT tipo 1 sin ejercer ninguna actividad agonista.

Montelukast no muestra afinidad por los receptores prostanoideos, colinérgicos, o  $\alpha$ -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 adolescentes 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 adolescentes 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 adolescentes 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  $\beta$ -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 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.

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 tumorigenicidad 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 adolescentes 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, congestión 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, náuseas, 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, tonsillitis, 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 eosinofílica 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 esterooidal 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 esteroideos, 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 eosinofilia 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.

# MOXAVAL

Antibiótico



## Bibliografía:

Folleto producto Moxifloxacin 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión Abril 2023.

## Descripción:

MOXAVAL contiene moxifloxacin, un antibacteriano fluoroquinolónico

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:  
Moxifloxacin (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:

Moxifloxacin posee actividad in vitro frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram- positivos y Gram-negativos.

La acción bactericida de moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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
<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus argenteus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus grupos A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l (1) ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>Moraxella catharralis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 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 (*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 baumannii*

*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 (V<sub>ss</sub>) 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/1,73m<sup>2</sup>). 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 tests in 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  $\geq 90$  mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de  $\geq 16$  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  $\geq 200$  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 ( $\geq 60$  mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas  $\geq 20$  mg/l causaron cambios en el electroretinograma 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 hipocalcemia 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	Sobreinfección 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 Agranalocitosis 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/angioedema (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/agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivos, 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 Dolores gastrointestinales y abdominales Vómitos 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
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)	complicaciones potencialmente mortales)  Hepatitis fulminante con posible 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 posible peligro para la vida)	Pustulosis exantemática 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  $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ , 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, hipoestusias, disestusias 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 DAA 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., tumefacción 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 contraindicada con alguno de los siguientes medicamentos:

- 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  $C_{máx}$  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



## Bibliografía:

Ficha técnica de producto moxifloxacino solución oftálmica 5 mg/ml publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión: 04/10/23

## Descripción:

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:

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
<i>Staphylococcus, coag-neg.</i>	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus, viridans group</i>	0,5 mg/l
<i>Enterobacter spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/l
<i>Klebsiella spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	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:**

*Propionibacterium 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 INTRÍNECAMENTE 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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 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 diagnóstico 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  hasta  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  hasta  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  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
Trastornos hepato biliares	Frecuencia no conocida	Náuseas
	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamilttransferasa 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 máquinas:

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



## Bibliografía:

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](http://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 Phacoemulsification: 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 Activity 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin en adultos sanos de ambos sexos que recibieron dosis tópicos oculares de solución oftálmica de moxifloxacin 0,5%, tres veces por día en los dos ojos. La media de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  media y el ABC obtenidos después de dosis terapéuticas orales de 400 mg de moxifloxacin. Se estimó que la vida media plasmática de la moxifloxacin 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  $\pm$  3,9 ng/mL 90 a 120 minutos después de la dosis.

### Propiedades farmacodinámicas:

El mecanismo de acción de la moxifloxacin 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 moxifloxacin 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*<sup>1</sup>, *Micrococcus luteus*<sup>1</sup>, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, grupo de *Streptococcus viridans*.

La eficacia para estos microorganismos 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 moxifloxacin 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), 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 moxifloxacin y la dexametasona se excretan en la leche materna. Los estudios en animales demostraron excreción de bajas concentraciones de moxifloxacin en la leche materna después de la administración por vía oral. A pesar de que es improbable de que la moxifloxacin 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.

# NICODROPS

Lágrimas descongestionantes



## Descripción:

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 vasoconstrictor 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 cardíacas, 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 vasoconstrictor 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 administra 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.

# NICOTEARS

Lágrimas artificiales



## Descripción:

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 concurren 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



## Bibliografía:

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 resecaamiento 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 resecaamiento 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 gonioscopia. 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 resecaimiento 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



## Descripción:

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 benzodiazepínico 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, benzodiazepinas, barbitúricos u otros fármacos con propiedades hipnóticas.

Eszopiclona es más activo y 50 veces más afín por el receptor de benzodiazepinas, 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 benzodiazepinas.

### 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 ( $C_{max}$ ) y un retraso de aproximadamente 1 hora en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ). 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.  $C_{max}$  y  $T_{max}$  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  $C_{max}$  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 mamaríos 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 que 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, coleditiasis, 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, hipertonia, 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:

**Etolanol:** 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 observó 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 benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas 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



## Bibliografía:

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

## Descripción:

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, resacas, 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 fórmula 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 sistémicamente, 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 monoaminoxidasa (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 está 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 lacrimonal 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.

#### EFFECTOS 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 náuseas, 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**

# OBEXOL

Anorexígeno



## Bibliografía:

1. Folleto producto FENTERMINA CLORHIDRATO, publicado por la FDA con fecha 06 de 11 de 2013.

## Descripción:

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 (C<sub>máx</sub>) 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/m<sup>2</sup> o mayor o igual a 27 kg/m<sup>2</sup> 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 cardíaca, hipertensión no controlada, isquemia cerebral
- Durante o dentro de los 14 días siguientes al tratamiento con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)
- Hipertiroidismo
- Glaucoma
- Estados de excitación
- Antecedentes de abuso o dependencia a drogas
- Embarazo y lactancia
- Arterioesclerosis avanzada
- Trastornos psiquiátricos 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 libido.

## Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de OBEXOL junto con otros medicamentos para bajar de peso, tales como medicamentos sin prescripción 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, discontinuación en caso de Tolerancia.

Se debe discontinuar 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 cardíaca, 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: Categoría 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 monoaminoxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, 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



# OFTAFILM SP

Lubricante ocular Sin Preservantes



## Bibliografía:

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

## Descripción:

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

# OFTAVITA

Polivitamínico con minerales



## Bibliografía:

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

# OFTOL / OFTOL FORTE

Corticoide oftálmico



## Descripción:

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:

Ofélmica 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, anomalías 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 corticosteroides, 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



## Bibliografía:

AHFS Drug Information, 2005, 74 y 2692.  
Monografía, FDA, approval labeling, Zylet ophthalmic suspension.

## Descripción:

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) comúnmente asociado con los corticosteroides tópicos oftálmicos.

Tobramicina como los aminoglicósidos se une a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis proteica, 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. Epidermidis* (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 uveítis 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 corticosteroides 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 paciente está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar este 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

# OLOF

**Descongestionante / Antihistamínico**



## Bibliografía:

Folleto producto Olopatadina 1mg/ml colirio en solución, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: Noviembre 2018.

## Descripción:

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 ( $\geq 1/10$ ). Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). 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
	Frecuentes	Cefalea, disgeusia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, hipoestesia
	No conocida	Somnolencia
	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
Trastornos oculares	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, blefaroespasmos, 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.

### EFFECTOS 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

# 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 inótrono 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, la 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, náusea, 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-bloqueadores 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 cardíaco.
- No se recomienda su uso concomitante con otros beta-bloqueadores.
- En casos de falla cardíaca congestiva compensada debe usarse con precaución, pues puede empeorar la contractilidad miocárdica y profundizarse la falla cardíaca. Considerar su discontinuación 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 enantiómeros de Nebivolol no inhiben 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.

# RUX

Hipolipemiante



## Bibliografía:

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](https://www.aemps.gob.es/ft/80790.html)

## Descripción:

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 cardíaca 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 ateroscleróticos mayores en 17.802 hombres ( $\geq 50$  años de edad) y mujeres ( $\geq 60$  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  $\geq 5\%$  (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, estadio 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 ( $\geq 50$  años de edad en hombres y  $\geq 60$  años de edad en las mujeres), hsPCR  $\geq 2$  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 aterosclerosis: 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 ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$  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 mellitus <sup>1</sup>				
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

<sup>1</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 ( $>5 \times$ LSN), 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  $>10 \times \text{LSN}$  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 ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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  $>5 \times \text{LSN}$ , 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 ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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 ( $>5 \times \text{LSN}$ ) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ), 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 fibrótico 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 rhabdmiolisis (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 rhabdmiolisis (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 > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente 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 asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y C<sub>max</sub>. 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 C<sub>max</sub> 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 rbdomiolisis. Se recomienda el control de la función 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 única	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 días 1 y 2, seguido de una vez al día 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	Posología 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	Posología 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 ácido 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

# TIOF

Antiglaucomatoso



## Descripción:

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 descende 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 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 resequead en los ojos; ptosis, disminución de la sensibilidad corneal; edema macular quístico, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía; pseudopapiloedema; 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 cardíaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardíaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca, 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 corioideo 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 alérgenos 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 cardíaca 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 diálizable, 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

Antiglaucosomatoso



## Bibliografía:

L.M. Baiza Duran, et al. Laboratorios Sophia S.A. Pharmacokinetic study of ophthalmic solution in fixed combination of brimonidine tartrate, dorzolamide and timolol. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2011, 85 (2): 62-68.

L.M. Baiza Duran, et al. Laboratorios Sophia S.A. The efficacy and safety of two fixed combinations: timolol-dorzolamide-brimonidine versus timolol-dorzolamide. A prospective, randomized, double-masked, multi-center, 6-month clinical trial. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2009 Fall-Winter;41(3-4):174-8.

Muñoz, Negrete F.J., Pérez López M., Won Kim H. R., Rebolledo G. New developments in glaucoma medical treatment. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2009, 84: 491 – 500.

Oh DJ, Chen JL, Vajaranant TS, Dikopf MS. Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jan;20(1):115-122.

## Descripción:

TIOF MAX contiene dorzolamida-timolol-brimonidina, 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.

## Composición:

Cada mL (20 gotas) de solución oftálmica estéril de TIOF MAX contiene:  
Brimonidina (como tartrato) 2 mg  
Timolol (como maleato) 5 mg  
Dorzolamida (como clorhidrato) 20 mg  
Excipientes: c.s.p.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de TIOF MAX contiene:  
Brimonidina (como tartrato) 0,20 g  
Timolol (como maleato) 0,50 g  
Dorzolamida (como clorhidrato) 2,00 g  
Excipientes: c.s.p.

## Presentaciones:

TIOF MAX: Frasco de 5 mL

## Propiedades Farmacológicas:

### Brimonidina tartrato

El tartrato de brimonidina es un potente y selectivo agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  con una afinidad 1.000 veces mayor por el receptor  $\alpha_2$  que por el receptor  $\alpha_1$ ; comparativamente es 7-12 veces más selectivo que clonidina y 23-32 veces más selectivo que apraclonidina (p-aminoclonidina) sobre el receptor  $\alpha_2$ .

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  $\alpha_2$  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  $\alpha_2$  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  $\alpha_2$  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  $\beta_1$  y  $\beta_2$  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 puede absorberse 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 es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

## Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica

Uso: Oftálmico

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

La dosis recomendada en adultos para el manejo a largo plazo del glaucoma o la hipertensión ocular es la aplicación de 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) cada 12 horas.

## Contraindicaciones:

TIOF MAX está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. TIOF MAX no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO. TIOF MAX 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 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.

### ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No existen datos disponibles.

## 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 se debe usar con cuidado en pacientes con daño hepático o renal, ya que no existen estudios en pacientes de estas características.

Debe usarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral coronaria, fenómeno de Raynaud e hipotensión ortostática o tromboangiítis 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 tanto, el uso de TIOF MAX 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 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, benzodiazepinas, opioides y anestésicos) cuando se utilice TIOF MAX.

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.

## Sobredosificación:

No existe información acerca de intoxicación por el uso tópico de TIOF MAX.

La sobredosificación tópica puede favorecer la aparición de los efectos secundarios y 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 la temperatura indicada en el envase.

Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.

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.

# TIOF PLUS

Antiglucomatoso



## Descripción:

TIOF Plus contiene timolol y dorzolamida, pertenece a la clase terapéutica antiglucomatoso

## 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 sistémicamente, 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<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>) 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-bloqueadores adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardíacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada a insuficiencia cardíaca, 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 está 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 oftálmica.

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 diálizable 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.

# TRAVOF SP

Antiglaucomatoso



## Bibliografía:

- 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](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](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 Elsevier 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 F<sub>2</sub>, 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 diagnóstico 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  $\alpha$ -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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) 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**

<b>Sistema de clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
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
	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
Trastornos oculares	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
	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	palpitaciones
Trastornos cardíacos	Raras	frecuencia cardíaca irregular, frecuencia cardíaca disminuida
	No conocida	dolor torácico, bradicardia, taquicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Raras	presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada, hipotensión, hipertensión
	Poco frecuentes	tos, congestión nasal, irritación de garganta
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, disfonía, rinitis alérgica, sequedad nasal
	No conocida	empeoramiento del asma, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Raras	úlceras pépticas reactivadas, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, boca seca
	No conocida	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
	Poco frecuentes	hiperpigmentación de la piel (periocular), cambio de color de la piel, textura anormal del pelo, hipertrichosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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<sub>2</sub>. 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.

# TREX / TREX FORTE

Antibiótico



## Bibliografía:

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

## Descripción:

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 SUSPENSIÓN 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 ( $\mu\text{g/ml}$ ) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
<i>Haemophilus spp.</i>	$\leq 4$		
<i>Streptococcus spp.</i>	$\leq 0,5$	1	$\geq 2$

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*\*  $\leq 1\%$

*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)  $< 1\%$

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	< 1%
<i>Chlamydia trachomatis</i> *	< 1%
<i>Mycoplasma hominis</i> *	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Mycobacterium avium-intracelular</i>	

## 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  $\beta$ -lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de  $\beta$ -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 ( $t_{max}$ ) 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  $\mu\text{g/ml}$  y un 7% a 2  $\mu\text{g/ml}$ .

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 metabolitos no 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: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CL<sub>r</sub> (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 gonorrhoeae* no multirresistente.

Usos clínicos:

Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía. Exacerbación de enfermedad crónica obstructiva pulmonar debido a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* 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 transmisión sexual no complicadas (uretritis, endocervicitis) causadas por *Clamylidia 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 días (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 antibiótico. 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 hidroxiclороquina 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 C<sub>max</sub>. 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 glucurónico. 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.

# TRIOVAL DÍA y NOCHE

Antigripal



## Bibliografía:

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.

## Descripción:

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 antipirexis. 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 (sulfipirazona 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 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 enfermedades 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 anafilaxia 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 cardíaco 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 cardíaca (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 aplásica, 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 piloro-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, úlcera 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 sulfipirazona 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 procarbazona 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.

# VALAXAM

Antihipertensivo



## Bibliografía:

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  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardíaca, 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  $\geq 110$  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 ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) 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 cardíaca. 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 cardíaco 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 cardíaco 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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaco 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 aterosclerosa 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 cardíaca (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 AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT<sub>2</sub> sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quinasa 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 cardíaca.

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 (C<sub>max</sub>) 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 hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

**Eliminación:** Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  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 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 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 intersticial 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En tífis, 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 tífis. 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 m<sup>2</sup>)
- 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 cardíaca 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 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- 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 cardíacos:

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 hepato biliares:

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 cardíaco, 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

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, hipertoniá, 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 m<sup>2</sup>). 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 cardíaca/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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca 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, ARAlI 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, ARAlI 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 ARAlI 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 ARAlI durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAlI 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 (ARAlI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAlI, 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 ARAlI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAlI 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 ARAlI 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 ARAlI deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

**Lactancia:**

Amlodipino 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/m<sup>2</sup> (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 ARAlI, 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, ARAlI 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 clínicamente 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 cardíaca 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



## Bibliografía:

Ficha técnica del producto VALSARTAN/AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA comprimidos recubiertos publicado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Fecha revisión: 08/09/22

## Descripción:

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 cardíaco 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 cardíaco 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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaco 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 AT<sub>1</sub>, 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<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>, tal vez compitiendo por el lugar del Cl<sup>-</sup>, 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 ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  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 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 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 (C<sub>max</sub>) 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 hidroxí metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

##### Eliminación:

Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  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 (t<sub>max</sub> 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 activa 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/m<sup>2</sup>). 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 espermatozoides 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En tífis, 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 tífis. 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 VALAXAM 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  $\geq$  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 cardíaca y enfermedad coronaria:

Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D®, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>).
- 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 cardíaca 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:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ , frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistema de MedDRA	Reacciones adversas	Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida	Amlodipino	Valsartán	Hidroclorotiazida	
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	
Trastornos del sistema inmunológico	Anemia aplásica	-	-	-	Frecuencia no conocida	
	Hipersensibilidad	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras	
	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	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiponatremia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes	
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	-	-	-	Raras	
	Depresión	-	Poco frecuentes	-	Raras	
	Trastornos psiquiátricos	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	-	-	-
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	-		-			-	
Trastornos gastrointestinales	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
	Disminución del apetito	-	-		-				Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes		-				Raras
	Boca seca	Poco frecuentes	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	-	-
	Artralgia	-	Poco frecuentes	-	-
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-	-
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
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 de la micción	-	Poco frecuentes	-	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-	-
Trastornos renales y urinarios	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  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### 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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca en comparación con placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 (ARAI) 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 ARAll, 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, ARAll 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, ARAll 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 ARAll 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.

**EFFECTOS 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 sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

**Valsartán:**

No se recomienda el uso de los ARAll durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAll 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 (ARAll) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAll, 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 ARAll y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAll 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 ARAll 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 ARAll 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:

Amlodipino 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/m<sup>2</sup> (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.
	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.
Amlodipino	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 simultáneamente. 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 cardíacas causadas por digitálicos.
	Contrastes yodados	

	<p>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.</p> <p>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.</p>
Resinas de intercambio iónico	<p>El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, 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.</p>
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio	<p>El efecto hiponatémico 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.</p>
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	<p>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.</p>
Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes.	<p>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.</p>
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)	<p>Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.</p>
Metildopa	<p>Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.</p>
Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)	<p>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]).</p>
Otros medicamentos antihipertensivos	

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 ARAI, 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, ARAI 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 cardíaca 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 cardíaca 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.

# XOLOF-D

Antibiótico oftálmico / Corticoide



## Descripción:

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 uveítis 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 discontinuado 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 antiglaucomatosos (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.