



# VADEMÉCUM **SAVAL**

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



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



Siempre junto a ti

# Vademecum SAVAL

Indice de productos

BLOX-D  
CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO  
FORTE  
ENALTEN  
HEMOVAL  
IDON  
RUX  
SALCAL  
TOL 12 FORTE INYECTABLE  
TOL 12 ORAL / TOL 12 FORTE  
TOL TOTAL JARABE  
TREX / TREX FORTE  
TRIOVAL  
TRIOVAL DÍA y NOCHE  
UNDERAN  
VALAX D  
VALAXAM  
VITAYDE-C  
ZOMEL

# 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, quinasa 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 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 candesartán, sin tener en cuenta

la causalidad, fueron: fiebre, hipertrigliceridemia, somnolencia, albuminuria.

Los siguientes han sido eventos muy raros, producto de la experiencia con candesartán: hepatitis, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, hiperpotasemia, hiponatremia, insuficiencia renal, prurito y urticaria. Rara vez se ha habido informes de rhabdomiólisis 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 CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ( $\geq 25000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\geq 100000$  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:** Candesarán 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 tiazídicos 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.

# 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	Clavinex Duo	Clavinex Duo Forte
	400/57	400/57	800/57
	25/3,6	45/6,4	90/6,4
Peso Corporal (Kg)	mg/Kg/día	mg/Kg/día	mg/Kg/día
	(mL/dos veces al día)	(mL/dos veces al día)	(ml/dos veces al día)
2	0,3	0,6	0,6
3	0,5	0,8	0,8
4	0,6	1,1	1,1
5	0,8	1,4	1,4
6	0,9	1,7	1,7
7	1,1	2,0	2,0
8	1,3	2,3	2,3
9	1,4	2,5	2,5
10	1,6	2,8	2,8
11	1,7	3,1	3,1
12	1,9	3,4	3,4
13	2,0	3,7	3,7
14	2,2	3,9	3,9
15	2,3	4,2	4,2

No existe experiencia suficiente con Amoxicilina/ Ac Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral para realizar recomendaciones de dosificación en niños menores de 3 meses de edad.

### Contraindicaciones:

CLAVINEX DUO está contraindicado en pacientes que presenten historial de reacciones alérgicas a cualquier penicilina o derivado, al ácido clavulánico, o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación. También en pacientes con historial de ictericia colestásica o disfunción hepática asociada con el uso de medicamentos que contengan amoxicilina y/o ácido clavulánico.

## Carcinogenesis:

### Carcinogénesis

Los estudios a largo plazo en animales no se han realizado para evaluar el potencial carcinogénico.

### Mutagénesis

Todos los resultados de los distintos ensayos fueron negativos, excepto en el ensayo de linfoma de ratón in vitro donde una débil actividad se encontró a muy altas las concentraciones citotóxicas.

### Deterioro de la fertilidad

Estudios con dosis orales de hasta 1.200 mg / kg / día (5,7 veces la dosis humana máxima, 1.480 mg/m2/día, basándose en el área de superficie corporal) no encontraron efecto sobre la fertilidad y la actividad reproductora en ratas.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente son diarrea / heces blandas, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, urticaria y vaginitis.

Otras reacciones menos frecuentes son: malestar abdominal, flatulencia, cefalea.

Otras reacciones adversas, que se han asociado a la administración de antibióticos del tipo ampicilina, son indigestión, gastritis, estomatitis, glositis, lengua oscurecida, candidiasis muco cutánea, enterocolitis, colitis hemorrágica / pseudomembranosa, incremento moderado de las SGOT, SGPT, bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina, disfunción hepática (incluyendo hepatitis y ictericia colestásica), anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, 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 metotrexato aumenta la toxicidad de metotrexato, 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.

# ENALTEN

**Antihipertensivo**



## Descripción:

ENALTEN es inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), ejerce su acción antihipertensiva por bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## Composición:

Cada comprimido contiene:  
Enalapril: 5, 10 ó 20 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Enalten 5 mg: Envase de 30 comprimidos  
Enalten 10 mg: Envase de 30 comprimidos  
Enalten 20 mg: Envase de 30 comprimidos

## Propiedades Farmacológicas:

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, inhibiendo la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma provocando un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona.

Enalapril es un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril disminuye la presión arterial, principalmente es la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril también ha demostrado poseer acción antihipertensiva aún en pacientes con renina baja.

La administración de enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en posición decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con enalapril no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición efectiva de la ECA suele ocurrir 2 a 4 horas después de la administración de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva comienza al cabo de una hora, y la disminución máxima de la presión arterial ocurre 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis. Sin embargo, a las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido durante por lo menos 24 horas.

Además de la reducción de la presión arterial, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), incluido enalapril, causan una regresión significativa de la hipertrofia ventricular izquierda, logrando una mejora importante en la relación presión-volumen ventricular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los beneficios del tratamiento con enalapril en el manejo de los síntomas y el aumento de la sobrevida, están relacionadas con el tratamiento a largo plazo, a través de un aumento en el índice cardíaco y en el volumen de eyección, junto con el correspondiente descenso de presión en el capilar pulmonar, disminución en la presión auricular derecha, en la presión arterial y en la resistencia vascular periférica; estos cambios indican una disminución en la precarga y postcarga, lo que se traduce en un mejor suministro y consumo de oxígeno por parte del miocardio.

El flujo sanguíneo renal se mantiene en equilibrio gracias a la acción de la angiotensina II la cual induce la vasoconstricción de la arteria aferente, mientras que la vasodilatación esta mediada por la acción de las prostaglandinas. Al iniciar una terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, se produce un aumento de la perfusión renal y la disminución de la resistencia vascular renal. Por lo tanto la tasa de filtración glomerular aumenta, este es el porqué del efecto reno-protector que posee enalapril. Sin embargo, esto no se cumple en estados de hipoperfusión

Las experiencias en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, mostraron disminuciones en la albuminuria, en la excreción urinaria de IgG y en la proteinuria total después de la administración de enalapril.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Enalapril es un pro-fármaco, en si posee poca actividad in vivo hasta que por hidrolización se transforma en enalaprilato, responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos descritos. El mecanismo de acción de enalapril y enalaprilato en la reducción de la presión arterial en individuos normotensos e hipertensos, principalmente es la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona. En su forma activa enalapril posee una alta afinidad como inhibidor competitivo de la enzima convertidora de la angiotensina en los tejidos humanos. El complejo enzima-inhibidor tiene un bajo índice de disociación, lo cual resulta en una alta potencia y larga duración de la acción. En conjunto, los efectos farmacológicos de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina dan como resultado una disminución de la resistencia vascular sistémica, reducción de la presión arterial (sin cambios en la frecuencia cardíaca), reducción de la precarga y postcarga.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción

Enalapril es bien absorbido después de la administración oral con una biodisponibilidad del 60%. La administración conjunta con alimentos no altera la absorción de enalapril. El peak de la concentración plasmática se alcanza a la hora después de la administración oral con un efecto farmacológico que puede durar entre 12 a 24 horas.

### Distribución

Enalapril posee una moderada unión a proteínas plasmáticas de entre un 50% a un 60%. Enalaprilato muestra una unión bifásica en el plasma humano, existiendo una gran afinidad por las proteínas, a concentraciones menores a 8 ng/mL, y una menor afinidad a concentraciones mayores a 8 ng/mL. Enalapril es indetectable en el líquido cerebro-espinal.

### Metabolismo

Enalapril es metabolizado extensamente en el hígado (70% de la dosis), siendo biotransformado a enalaprilato, esto ocurre dentro de las primeras 4 horas después de la administración oral. El metabolismo de primer paso de enalapril es del orden del 18%, bio-transformándose todo este porcentaje a enalaprilato.

### Excreción

Enalapril presenta un clearance renal de 158 mL/min, mostrando un 61% de excreción renal. Un 18% de enalaprilato inalterado es recuperado en la orina. La excreción fecal representa el 33% de la eliminación total, siendo un 6% como enalapril y un 27 como enalaprilato.

Enalapril presenta un vida media de eliminación de 1,3 horas, y enalaprilato de 11 horas.

### Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el AUC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC aumentó aproximadamente 8 veces. Enalaprilato puede eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis.

#### Niños y adolescentes

En 40 pacientes pediátricos hipertensos con edades comprendidas entre los 2 meses y 16 años, la administración oral de 0,07 a 0,14 mg/kg de enalapril, no mostro diferencias importantes en la farmacocinética de enalaprilato en los niños, comparado con los datos históricos en adultos.

## Indicaciones:

ENALTEN esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial y para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, en conjunto con otros tratamientos.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

- Hipertensión arterial: Se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis posible, como en toda terapia antihipertensiva.
- Dosis inicial: 5 mg al día, en una sola toma. Esta dosis se puede incrementar gradualmente hasta obtener el efecto deseado. Llegando a una dosis de mantenimiento de entre 10 a 40 mg/día, en una o dos tomas. La dosis máxima recomendada de ENALTEN es 40 mg/día.
- Insuficiencia cardiaca: dosis inicial: 2,5 mg/día, en una o dos tomas. Esta dosis podrá ser incrementada hasta obtener el efecto terapéutico deseado, efecto que se alcanza generalmente con una dosis de mantenimiento de entre 2.5 a 20 mg/día. La dosis máxima de ENALTEN para esta patología es de 20 mg día.

## Contraindicaciones:

No administrar a pacientes:

Que hayan tenido angioedema relacionado con la terapia de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o que padezcan angioedema idiopático o hereditario.

Con hipersensibilidad a enalapril, a enalaprilato, a otros inhibidores de la ECA o a cualquiera de los componentes de la fórmula

Embarazo.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril incluyen:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Infrecuentes: anemia.

Raras: neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Infrecuentes: hipoglucemia.



Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:

Frecuentes: cefalea, depresión.

Infrecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo

Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: hipotensión, síncope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo, dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia.

Infrecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones.

Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

Infrecuentes: rinorrea, picor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma.

Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto.

Infrecuentes: pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica.

Raras: estomatitis/aftas, glositis.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis – hepatocelular o colestática, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad/edema angioneurótico, edema de laringe.

Infrecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma. Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos renales y urinarios:

Infrecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: oliguria.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:

Infrecuentes: impotencia.

Raras: ginecomastia.

Trastornos del cuerpo en general:

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: fatiga.

Infrecuentes: calambres musculares, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

Frecuentes: hiperpotasemia, aumento en la creatinina sérica.

Infrecuentes: aumento en la urea sanguínea, hiponatremia.

Raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

## Precauciones y Advertencias:

Se debe utilizar con precaución enalapril en pacientes que se someten a hemodiálisis con membranas de alto flujo ya que se ha informado que durante la hemodiálisis, los pacientes pueden experimentar anafilaxis.

En casos raros, algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sufrieron reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Estas reacciones se pueden evitar suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Se han reportado casos de edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECAs, incluyendo enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente la administración de enalapril y monitorizar estrechamente al paciente. Se debe tener especial atención en aquellos pacientes con historial familiar de angioedema intestinal, ya que con el uso de enalapril incrementa el riesgo de padecerlo.

Raramente se observa hipotensión ortostática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión es más probable si el paciente hipertenso que recibe enalapril tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con altas dosis de diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. Estos casos de hipotensión pueden ir acompañados de oliguria y azotemia que puede llegar a agravarse hasta insuficiencia renal. Pacientes en diálisis, con insuficiencia cardíaca congestiva o con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de experimentar hipotensión acompañada de oliguria y azotemia, lo cual en raras ocasiones puede llegar a agravar el cuadro e incluso llegar a ser fatal. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de enalapril y/o de diurético.

Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con estenosis aortica, accidente cerebro-vascular o miocardiopatías, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular. El uso de enalapril debe evitarse en casos de choque cardíogeno y/o obstrucción hemodinámicamente significativa.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para dosis posteriores, generalmente puede administrarse sin problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de enalapril en función del clearance de creatinina del paciente y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. Se recomienda realizar controles regulares de potasio sanguíneo y de creatinina al paciente.

En pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal asociada con la administración de enalapril. La insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y en la creatinina cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con altas dosis de algún diurético. Puede ser necesario disminuir la dosificación de enalapril y/o suspender la administración del diurético. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal.

Rara vez el uso de enalapril puede llegar a producir falla hepática o elevación de las enzimas hepáticas, en tal caso se debe discontinuar la terapia.

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, pacientes en tratamiento con alopurinol o con procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal se encuentra alterada. Si se emplea enalapril en este tipo de pacientes, se debe considerar el control periódico de los niveles de leucocitos e informar sobre cualquier signo de infección.

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Pacientes con insuficiencia renal, con diabetes, o que consuman suplementos de potasio, sustitutos de la sal o diuréticos ahorradores de potasio, podrían experimentar hiperkalemia.

El uso de enalapril puede agravar la respuesta alérgica a los venenos de algunos insectos.

Se ha comunicado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento.

Se ha visto que en pacientes que se someten a cirugías durante un tratamiento con enalapril, la anestesia puede producir hipotensión excesiva

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar maquinaria.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se debe utilizar enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe iniciarse lo antes posible el cambio a un tratamiento alternativo. Enalapril está contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Lactancia: Enalapril y enalaprilato son excretados con la leche humana pero no se han determinado sus efectos en el lactante. Por tanto, no se recomienda el uso de enalapril en la lactancia.

## Interacciones:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:

La concomitancia de los inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amiloride), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante, después de una hipocalcemia confirmada, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

El uso de conjunto de enalapril y altas dosis de distintos diuréticos puede causar hipotensión postural como interacción medicamentosa, especialmente con los diuréticos del asa, sin embargo esta asociación, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos a dosis bajas, puede ser utilizado para mejorar el control de la presión arterial y puede reducir los efectos metabólicos adversos de la terapia diurética por si sola (respecto a la homeostasis del potasio y magnesio).

Otros fármacos antihipertensivos

El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos/Estupefacientes

El uso concomitante de determinadas especialidades farmacéuticas anestésicas, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El uso concomitante de enalapril con AINEs podría ocasionar un descenso en los efectos anti-hipertensivos y natriuréticos de enalapril, supuestamente por una disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras y prostaglandinas. Los AINEs y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, esta más probable en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

#### Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

#### Antidiabéticos

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos pueden causar un descenso mayor de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal. La concomitancia de enalapril con metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica acompañado de hiperkalemia.

#### Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

#### Otras interacciones

La concomitancia de enalapril con alopurinol puede aumentar el riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por vasoespasmos que pueden culminar con infarto al miocardio.

La concomitancia de enalapril con clomipramina puede incrementar el riesgo de toxicidad por clomipramina, produciendo confusión, insomnio e irritabilidad. El uso de enalapril junto con ciclosporinas puede producir disfunción renal.

La concomitancia de epoetina con enalapril puede requerir dosis mayores de epoetina para poder alcanzar el hematocrito que se desea en el paciente. La concomitancia de enalapril con interferón alfa 2a puede llegar a producir anomalías hematológicas en los pacientes. La administración conjunta de enalapril con yohimbina disminuye la efectividad de enalapril.

La concomitancia de ácido acetilsalicílico junto a enalapril puede conducir a una disminución de la efectividad terapéutica de enalapril.

## Sobredosificación:

La principal manifestación observada tras una sobredosis es hipotensión, que comienza a las seis horas después de la ingestión de los comprimidos. Los síntomas asociados a la sobredosis con inhibidores de la ECA también puede incluir shock, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

#### Tratamiento general de la sobredosis:

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También debe considerarse la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar enalapril del tracto gastrointestinal (por ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación sistémica por hemodiálisis. En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

## Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento

indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# HEMOVAL

Suplemento de hierro



## Descripción:

HEMOVAL es un suplemento de Hierro polimaltosado, indicado en personas con déficit de hierro.

## Composición:

Cada comprimido masticable contiene:

Hierro (como complejo de Hierro III hidróxido polimaltosa) 100 mg

Excipientes c.s.

Cada mL de solución para gotas contiene:

Hierro (como complejo de hierro III hidróxido polimaltosa) 50 mg

Excipiente c.s.

## Presentaciones:

Comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos

Gotas: Envase con frasco de 30 mL

## Propiedades Farmacológicas:

Hierro polimaltosado es un compuesto con alta biodisponibilidad después de su administración oral, especialmente en personas con déficit de hierro.

Diversos trabajos en hombres, mujeres y niños han demostrado su efectividad en el tratamiento del déficit de hierro y de la anemia.

El hierro polimaltosado es una macro molécula en la cual el hierro forma un complejo con grupos polisacáridos. Es altamente soluble en agua en un amplio rango de pH.

Las habituales sales de hierro pueden causar náuseas, vómitos, dolor abdominal, constipación y diarrea. La administración de Hierro con comidas mejora la tolerabilidad, pero en las sales tradicionales disminuye la biodisponibilidad. Las sales ferrosas, especialmente Sulfato ferroso, interactúan con comidas y con otros medicamentos causando efectos adversos en cerca del 40% de los casos. Adicionalmente el Sulfato ferroso genera altos niveles de Hierro no ligado a transferrina, el cual se asocia con estrés oxidativo.

Debido a sus propiedades, y a diferencia de las sales ferrosas, el Hierro polimaltosado es mejor administrarlo con comidas y probablemente en una dosis más alta que la que se utiliza en las habituales sales de Hierro.

Hierro polimaltosado no interactúa significativamente con las comidas o con otras drogas, con excepción el ácido ascórbico el cual muestra la tendencia a incrementar la absorción de Hierro.

La deficiencia nutricional de Hierro es muy común, y puede resultar de la ingesta inadecuada, disminución de la absorción, pérdida de sangre anormal, o incremento del requerimiento diario. El Hierro puede ser funcional (ej., hemoglobina, mioglobina, enzimas hemo y Hierro cofactor y transportador) o quedar almacenado como ferritina o



hemosiderina en el hígado, bazo, médula ósea y sistema reticuloendotelial. El Hierro juega un papel importante en el transporte de oxígeno mediante la hemoglobina. El contenido de hemoglobina (0,34% de Hierro) de la sangre es de 14 a 17 gramos por 100 mL en el hombre y en la mujer de 12 a 14g.

El Hierro se absorbe en forma inversamente proporcional a las reservas que existen en el organismo, probablemente de manera pasiva por la mucosa del intestino delgado, para luego ser transferido activamente a transferrina incorporándose a las células rojas en la médula ósea o en todo el cuerpo. La transferrina puede ser almacenada en la médula ósea, hígado y bazo. El Hierro es eliminado del organismo a través de la orina, bilis, sudor, heces y por células de descamación.

La manifestación más aguda de la deficiencia de Hierro es la anemia, que afecta el transporte de oxígeno hacia las distintas células del organismo.

La prevalencia de déficit de Hierro en la sangre se concentra en las mujeres, principalmente en jóvenes y embarazadas. El explosivo crecimiento en la etapa adolescente y la pérdida de sangre por la menstruación son factores que influyen en la disminución del Hierro corporal. Un déficit de Hierro en la sangre de una mujer en el primer y segundo trimestre del embarazo aumenta al doble el riesgo de nacimiento prematuro, y el riesgo de nacer bajo el peso normal aumenta en 3 veces. También existe una alta incidencia en niños lactantes, que se puede asociar al bajo peso al nacer o a un empobrecimiento de este mineral en la leche materna o a la sustitución de ésta por alimentos pobres en Hierro.

La prevención primaria del déficit de Hierro consiste en la ingesta adecuada en la dieta de este mineral, dejando la terapia con suplementos orales de Hierro para casos de mayor riesgo, incluyendo los casos de dadores de sangre crónicos y profilaxis en mujeres embarazadas. Esta terapia no responde para el caso de pacientes con insuficiencia renal crónica, por lo que la carencia de este mineral debe ser suplida con la administración Intra Venosa de Hierro.

## Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de los estados carenciales de Hierro por escaso aporte o mala absorción.

Usos:

Ante estados en que se presenta un déficit de Hierro, como anemia, embarazo, y diversas etapas del crecimiento.

## Posología y Administración:

Via Oral

Dosis : Según prescripción médica

Comprimidos masticables

Tratamiento:

A partir de los 13 años y adultos

1 a 3 comprimidos masticables al día.

Mujeres embarazadas y madres que amamantan

Debe evaluarse individualmente la dosis a administrar.

Prevención:

A partir de los 13 años, adultos

1/2 a 1 comprimido masticable al día.

Mujeres embarazadas:

Desde la 13ª semana 60 – 90 mg de Hierro elemental.

Se recomienda ingerir con o después de los alimentos.

### Gotas

Se recomienda ingerir con o después de los alimentos.

Las dosis diarias recomendadas pueden ser divididas de 1 a 3 tomas.

Las dosis diarias recomendadas de hierro en caso de:

### Tratamiento

Niños hasta 1 año 25 - 50 mg, equivalente: 10 a 20 gotas

Niños de 1 a 12 años 50 – 100 mg, equivalente: 20 a 40 gotas

Mujeres embarazadas Debe evaluarse individualmente la dosis a administrar.

### Prevención

Niños hasta 1 año 15 - 25 mg, equivalente: 6 a 10 gotas

Niños de 1 a 12 años 25 – 50 mg, equivalente: 10 a 20 gotas

A partir de los 13 años adultos 50 – 100 mg, equivalente: 20 a 40 gotas

Mujeres embarazadas 60-90 mg, equivalente a 24 a 36 gotas

### Prematuros

Se recomienda de 2,5 a 5 mg (1 a 2 gotas) de hierro por kg de peso corporal.

## Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

Comprimidos: Este producto contiene aspartamo, no administrar a personas que padecen fenilcetonuria.

## Reacciones Adversas:

En general es bien tolerado y raramente se presenta malestar gastrointestinal. Puede ocurrir constipación, diarrea, deposiciones oscuras, náuseas y/o dolor abdominal, pero carece de importancia clínica.

## Precauciones y Advertencias:

No usar suplementos de Hierro en casos de anemia hemolítica, a menos que también exista un déficit de Hierro.

Se recomienda controles periódicos de los niveles sanguíneos para evaluar la frecuencia y continuación de la terapia.

## Sobredosificación:

En caso de producirse se deben tomar las medidas estándar de soporte.

La intoxicación por Hierro puede manifestarse con ardor en el esófago y estómago, náuseas, vómitos, diarrea, constipación; en una intoxicación más severa pueden aparecer trastornos a nivel de Sistema Nervioso Central, acidosis metabólica, disfunción hepática y renal.

### Tratamiento:

Si los síntomas de la intoxicación incluyen vómitos, se prefiere un lavado estomacal con una solución de bicarbonato de sodio, en lugar del uso de eméticos. Se usa deferoxamina como aditivo de la solución de lavado, actuando como agente quelante de Hierro, que impide su absorción.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.  
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA  
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

# IDON

**Antiemético / Procinético**



## Bibliografía:

1. Ficha Técnica producto español Domperidona, publicado por AEMPS. Marzo 2020.

## Descripcion:

IDON contiene domperidona, un antagonista de los receptores de dopamina con propiedades anti-eméticas.

## Composición:

Cada cápsula contiene de Idon contiene:  
Domperidona 10 mg  
Excipientes: c.s.

Cada ml (31 gotas) de Idon suspensión oral para gotas contiene:  
Domperidona 10 mg  
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de Idon suspensión oral para gotas contienen:  
Domperidona 1 g  
Excipientes: c.s.

Cada 5 ml de suspensión (1 cucharadita) de Idon suspensión oral contienen:  
Domperidona 5 mg  
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de Idon suspensión oral contienen:  
Domperidona 100 mg  
Excipientes: c.s.

## Presentaciones:

Cápsulas: Envase con 30 y 60 cápsulas  
Gotas: Frasco de 15 ml  
Suspensión Oral: Envase de 100 ml

## Propiedades Farmacológicas:

Domperidona es un antagonista de los receptores de dopamina con propiedades anti-eméticas, domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hemato-encefalica. Tras la administración de domperidona, especialmente en los adultos, los efectos secundarios extrapiramidales son muy raros, sin embargo domperidona estimula la liberación

de prolactina en la hipófisis. Su efecto anti-emético puede ser atribuido a una combinación de efectos periféricos (gastrocinéticos) y el antagonismo de la dopamina en los receptores de la zona de activación de los quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hemato-encefálica en la zona de postrema. Los estudios en animales, indican que domperidona posee un predominantemente efecto periférico sobre los receptores de dopamina.

Los estudios en humanos han demostrado que domperidona, administrada por vía oral, aumenta la presión esofageal de la parte baja del estómago, mejora la motilidad antro-duodenal y acelera el vaciamiento gástrico. No hay ningún efecto sobre la secreción gástrica.

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

Domperidona es un antagonista de dopamina (tanto de receptores D1 como D2), estructuralmente relacionado con el benzimidazol. Similar a metoclopramida, domperidona es un potente agente gastrocinético, facilitando la actividad del músculo liso gastrointestinal mediante la inhibición de la dopamina en los receptores D1 y la inhibición de la liberación de acetilcolina neuronal al bloquear los receptores D2. En algunos ensayos clínicos, voluntarios sanos y pacientes diabéticos demostraron un mejor vaciamiento gástrico después de la terapia con domperidona.

#### PERFIL FARMACOCINETICO

##### Absorción:

Domperidona se absorbe rápidamente tras la administración oral en ayunas, alcanzando el peak plasmático después de 30-110 minutos. La biodisponibilidad absoluta de domperidona, administrado por vía oral es baja (entre un 13% y 17%), debido a un extenso metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. La administración después de las comidas puede aumentar ligeramente la absorción del medicamento.

La administración de cimetidina o bicarbonato de sodio, antes de administrar domperidona, disminuye la absorción de domperidona.

Aunque los niveles plasmáticos máximos tras la administración rectal son sólo alrededor de un tercio del registrado tras la dosis oral, la biodisponibilidad rectal promedio es del 12,4%, bastante similar a aquella después de la administración oral.

##### Distribución:

Estudios in vitro, a concentraciones de 10 y 100 ng / ml, mostraron que la unión a proteínas plasmáticas de domperidona fue del 91% y 93%, respectivamente. Domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Estudios en ratas evidenciaron que cantidades pequeñas de droga llegaron a la placenta después de la administración intravenosa u oral. Los datos de distribución en los seres humanos son escasos. Los estudios en animales indican que el fármaco se distribuye a la pared intestinal, el intestino delgado, hígado, vejiga, pelvis y corteza renal. Posee un volumen de distribución de 5,71 L / kg.

##### Metabolismo:

Domperidona experimenta un importante metabolismo de primer paso hepático, acompañado de un metabolismo de la pared intestinal; lo que produce la baja biodisponibilidad sistémica de domperidona. Las principales vías metabólicas de domperidona son hidroxilación y N-desalquilación oxidativa, vías que dan como producto 2 metabolitos inactivos.

##### Excreción:

La excreción urinaria y fecal son del orden del 31% y 66%, respectivamente. La proporción del fármaco que se excreta inalterado es pequeña (10% en las heces y aproximadamente un 1% en la orina). El tiempo de vida media es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero se prolonga en pacientes con insuficiencia renal grave.

## Indicaciones:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 Kg de peso corporal: Alivio de los síntomas como náuseas, vómitos y sensación de ardor en el estómago.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 Kg de peso corporal: Se recomienda tomar domperidona 15 minutos antes de las comidas.

- Cápsulas: 1 cápsula de 10 mg tres veces al día
- Suspensión oral: 1 a 2 cucharas (máximo 10 ml) cada 8 horas
- Suspensión oral para gotas: 31 gotas (10 mg) 3 veces al día

## Contraindicaciones:

Domperidona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a domperidona o a cualquiera otro componente de la fórmula.

No administrar este medicamento a pacientes con tumores pituitarios que estimulan la liberación de prolactina (prolactinoma).

Domperidona no debe usarse en pacientes con hemorragia gastro-intestinal, obstrucción mecánica o perforación del tracto gastrointestinal.

## Reacciones Adversas:

- Sistema inmune: Muy raros; reacción alérgica.
- Sistema endocrino: Raros; aumento de los niveles de prolactina.
- Sistema nervioso: Muy raros, efectos secundarios extrapiramidales. Se informó síndrome neuroléptico maligno (SNM) en un paciente que toma la domperidona de 30 mg tres veces al día para el tratamiento de la gastroparesia diabética.
- Trastornos gastrointestinales: Raros, trastornos gastro-intestinales, como boca seca, sed, diarrea y en casos muy raros se pueden apreciar transitorios calambres intestinales.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raros; urticaria.
- Sistema reproductor y mamas: poco comunes; galactorrea, ginecomastia, amenorrea. Como la hipófisis se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, la domperidona puede causar un aumento en los niveles de prolactina. En casos raros esta hiperprolactinemia puede dar lugar a efectos secundarios neuro-endocrino, tales como galactorrea, ginecomastia y amenorrea.

Los efectos secundarios extrapiramidales son excepcionales en los adultos. Estos efectos se revierten de manera espontánea y completamente tan pronto como se suspende el tratamiento.

## Precauciones y Advertencias:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo domperidona concomitantemente con cimetidina.

Evaluar los antecedentes cardiacos de los pacientes antes de prescribir domperidona, particularmente si existen antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardiaca, en especial QTc (intervalo QT corregido), trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardiacas subyacentes, como insuficiencia cardiaca congestiva. Se debe tener precaución al utilizar domperidona en conjunto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, especialmente en los mismos pacientes descritos en el punto anterior.

Iniciar los tratamientos con domperidona a la menor dosis posible, tanto en adultos como en adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 Kg de peso corporal.

Se debe tener especial cuidado con el uso de domperidona en pacientes en edad avanzada.



A los pacientes que estén usando domperidona, se les recomienda consultar a su médico inmediatamente si presentan signos o síntomas de frecuencia cardíaca o ritmo anormal, los que incluyen mareos, palpitaciones, síncope (desmayos) o convulsiones.

Uso en trastornos hepáticos:

Dado que la domperidona se metaboliza en el hígado, domperidona no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

Estudios en pacientes con insuficiencia renal grave mostraron que la vida media de eliminación de domperidona se incrementó de 7,4 a 20,8 horas. Como el fármaco se excreta muy poco por vía renal, es poco probable que una dosis única deba ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en la administración repetida, la frecuencia de dosificación debe reducirse a una vez o dos veces al día dependiendo de la severidad de la insuficiencia. Pacientes de este tipo con terapia prolongadas deben ser revisados regularmente.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Un estudio en ratas demostró toxicidad reproductiva a dosis altas. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por lo tanto, domperidona sólo debe utilizarse durante el embarazo cuando el beneficio terapéutico sea mayor que el riesgo aparente.

Lactancia: La cantidad total de domperidona excretada en la leche materna se espera sea inferior a 7µg por día en el régimen de la más alta dosis recomendada. No se sabe si esto es perjudicial para el lactante. Por lo tanto, prefiera administrar otras opciones farmacológicas a las madres que dan de mamar, si es necesario administrar domperidona se debe monitorizar al bebé por los posibles efectos adversos que puede experimentar.

## Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas tras la administración de dopamina, sin embargo, un síndrome de encefalopatía seguida de daño cerebral se ha reportado en algunos pacientes tratados con litio, más un antagonista de los receptores de dopamina D2, en particular, haloperidol. La relación de causalidad entre estos eventos y la administración concomitante de un antagonista de los receptores de dopamina D2 y litio, no se ha establecido.

La principal vía metabólica de domperidona es a través del CYP3A4. Datos obtenidos in vitro sugieren que el uso concomitante con fármacos que inhiben significativamente esta enzima puede dar lugar a un aumento en los niveles de domperidona en sangre. Se recomienda evitar la coadministración de domperidona junto con medicamentos capaces de inhibir el CYP3A4 como ketoconazol y eritromicina.

## Sobredosificación:

Síntomas: Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, desorientación y signos extrapiramidales.

Tratamiento:

No hay un antídoto específico para domperidona, pero en el caso de sobredosis, el lavado gástrico, así como la administración de carbón activado, puede ser útil. Se debe instaurar una estrecha supervisión médica y la terapia de apoyo correspondiente.

Medicamentos anticolinérgicos y anti-Parkinson puede ser útil en el control de los signos extrapiramidales.

## Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento

indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# RUX

Hipolipemiente



## Bibliografía:

1. Folleto producto ROSUVASTATINA CÁLCICA, publicado por la AEMPS con fecha Febrero de 2015.

## 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 c.s.

Cada comprimido recubierto 10 mg contiene:  
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10 mg  
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto 20 mg contiene:  
Rosuvastatina (como sal cálcica) 20 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

RUX 5 mg: envase con 30 comprimidos recubiertos  
RUX 10 mg: envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos  
RUX 20 mg: envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante (por velocidad) en la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El sitio primario de acción de rosuvastatina es el hígado, órgano meta para la reducción del colesterol.

Rosuvastatina aumenta la cantidad de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, estimulando la captación y metabolismo de LDL, e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo de esta forma la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 20%.

**Distribución:** la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del LDL-C. El volumen de distribución de Rosuvastatina es de aproximadamente 134 L. Aproximadamente el 90 % de rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina.

**Metabolismo:** Rosuvastatina experimenta un metabolismo limitado (aproximadamente 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

**Excreción:** Aproximadamente el 90% de Rosuvastatina y sus metabolitos son excretados en las heces, el resto se excreta en la orina, y cerca de un 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

**Linealidad:** la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

**Poblaciones especiales:**

**Edad y sexo:** no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. Los datos de farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron similares a los de los voluntarios adultos.

**Pediátrica:** en un análisis farmacocinético de población de dos ensayos pediátricos realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica 10 a 17 años de edad y 8 a 17 años de edad, respectivamente, la exposición rosuvastatina es similar o menor que la exposición de rosuvastatina en pacientes adultos.

**Raza:** estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la C<sub>máx</sub> 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 C<sub>máx</sub>. 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 daño renal leve a moderado (clearance de creatinina  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) no hubo influencia sobre la concentración plasmática de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Sin embargo, los sujetos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), registraron un aumento de tres veces la concentración plasmática de Rosuvastatina en comparación con voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de la rosuvastatina en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% mayor en comparación con voluntarios sanos.

**Insuficiencia hepática:** en un estudio llevado a cabo en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi 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.

## 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 ApoB, 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.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: 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):

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Raras: trombocitopenia
- Trastornos del sistema inmunológico: Raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema
- Trastornos endocrinos: Frecuentes: diabetes mellitus
- Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: depresión
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea, mareos. Muy raras: polineuropatía, pérdida de memoria.

Frecuencia no conocida: neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuencia no conocida: tos, disnea

- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal. Raras: pancreatitis.

Frecuencia no conocida: diarrea

- Trastornos hepato biliares: Raras: aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: ictericia, hepatitis

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria. Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens- Johnson

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: mialgia. Raras: miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis. Muy raras: artralgia. Frecuencia no conocida: alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario

- Trastornos renales y urinarios: Muy raras: hematuria

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy raras: ginecomastia

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: edema

## Precauciones y Advertencias:

Efectos musculoesqueléticos:

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej., mialgia, miopatía y raramente rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis 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 rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (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 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK  $>5 \times \text{LSN}$ , no se deberá iniciar el tratamiento.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, RUX debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- 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 debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) no se deberá iniciar el tratamiento.

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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 RUX 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 la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa sérica



que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

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 RUX 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.

No se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban recibiendo esta combinación. No debe emplearse RUX en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

#### Efectos hepáticos:

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, RUX 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 RUX. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con RUX o reducir 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 RUX.

#### 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. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

#### 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 RUX en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de RUX en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa.

No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de RUX.

#### 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, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

#### Diabetes Mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucosa en sangre, y en algunos pacientes con alto riesgo de padecer diabetes, pueden producir hiperglucemia. 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) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

#### Población pediátrica:

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 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 RUX afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

## Embarazo y Lactancia:

RUX está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva.

Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se deberá interrumpir el tratamiento inmediatamente.

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

## Interacciones:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina:

**Inhibidores de proteínas transportadoras:** la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de RUX con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

**Ciclosporina:** durante el tratamiento concomitante con RUX y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. RUX está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con 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 la rosuvastatina. Por ejemplo,

en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de RUX y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de RUX basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/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 deberán 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. Sin embargo, 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 la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la Cmax de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

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 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 conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante 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 la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. Se han notificado eventos adversos musculares en la experiencia postcomercialización con rosuvastatina y ácido fusídico administrados conjuntamente, incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina si es posible. Si es inevitable, los pacientes deben estar vigilados estrechamente.

## 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

# SALCAL

Anorexígeno



## Descripción:

SALCAL contiene fenproporex, una anfetamina modificada con propiedades anorexígenas.

## Composición:

Cada comprimido de SALCAL contiene:  
Fenproporex (como clorhidrato) 10 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Envases con 30 comprimidos

## Propiedades Farmacológicas:

Fenproporex es un anorexígeno no anfetamínico, amina simpaticomimética, derivado de la fenilisopropilamina con acción lipolítica y central sobre centros hipotalámicos reguladores del apetito.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Activa a la adenil ciclasa, la cual influye sobre el adenosin trifosfato, favoreciendo la producción intracelular de ácido adenílico cíclico, el cual activa a la lipasa y esta escinde las grasas de reserva (triglicéridos) a ácidos libres no esterificados, que sufren un rápido proceso de combustión hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Por otra parte, su acción anorexígena es ejercida selectivamente sobre los centros hipotalámicos reguladores del apetito y no sobre la corteza cerebral, por lo cual no produce excitación ni insomnio, hecho comparado en personas a quienes se practica un EEG antes y después de la administración de una dosis de fenproporex, cuatro veces superior a la normal.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

Alcanza su concentración plasmática máxima entre 2 y 4 horas. Su efecto dura entre 6 y 8 horas. Se excreta por vía renal y se elimina en un promedio de 48 horas.

## Indicaciones:

SALCAL está indicado en:

Obesidad por sobrealimentación, obesidad por sedentarismo, obesidad de la edad madura. Y en adiposidades parciales: enfermedad de Madelung, enfermedad de Dercum, lipodistrofia progresiva de Barraquer – Simens.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

Un comprimido 30 minutos antes del desayuno y un comprimido 30 minutos antes del almuerzo.

Dosis pediátrica:

Un comprimido al día, dividido en dos tomas; medio comprimido antes del desayuno y medio comprimido antes del almuerzo.

## Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Las aminas simpático-miméticas están contraindicadas en pacientes con inestabilidad psíquica, epilepsia, hipertiroidismo, abuso medicamentoso o de alcohol, hipertensión esencial o pulmonar, anorexia nerviosa, glaucoma o cardiopatías graves, durante el embarazo y la lactancia.

## Reacciones Adversas:

En casos aislados puede provocar insomnio o ligera excitación nerviosa, taquicardia, sequedad de boca o estreñimiento.

## Precauciones y Advertencias:

Se debe tener precaución en la administración de este medicamento en forma crónica (4-5 meses) por la posible frenación que pudiera existir a nivel de los centros hipotalámicos. El uso prolongado de este medicamento implica el riesgo de producir fármaco-dependencia, y en ciertos casos, alteraciones psíquicas.

El tratamiento prolongado puede originar un fenómeno de tolerancia farmacológica y de dependencia del fármaco y más raramente, trastornos psicóticos severos en los pacientes predispuestos. Si se desarrollase tolerancia a este medicamento el tratamiento debe ser interrumpido. No debe excederse la dosis recomendada con la esperanza de conseguir un mayor efecto. El uso prolongado de fenproporex puede inducir dependencia con síndrome de abstinencia al interrumpir el tratamiento.

Debe controlarse la terapia en el paciente diabético obeso. Debe controlarse la baja de peso en cualquier persona y suprimir el medicamento si la baja de peso es muy rápida.

Debe tenerse presente que las aminas simpático-miméticas pierden poder anorexígeno transcurridas varias semanas después de haber iniciado el tratamiento continuo.

Se debe informar al paciente que el tratamiento se efectuara en periodos discontinuos de tres a seis semanas. Debe informarse que el medicamento no es sustituto de régimen dietético bien planificado y en ningún caso se debe aumentar la dosis diaria recomendada

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Contraindicado durante la lactancia.

## Interacciones:

No deben administrarse simultáneamente con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) ni con antidepresivos en general.

La administración junto a diazepam puede producir en algunos casos antagonismo en el efecto anorexígeno.

## Sobredosificación:

La sintomatología de una sobredosificación o de una intoxicación aguda incluye temblores, agitación, convulsiones, alucinaciones, confusión mental y taquicardia. Los efectos cardiovasculares comprenden hipertensión, palpitaciones, dolor precordial y accidentes cardiovasculares. Los síntomas gastrointestinales comprenden náuseas, vómitos, diarrea.

### Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente sintomático y consiste en lavado de estómago, combatir la sintomatología con sedantes, respiración asistida, monitorización y mantenimiento de las funciones cardiovasculares y humorales, en casos graves.

## Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# TOL 12 FORTE INYECTABLE

Suplemento de vitaminas



## Bibliografía:

1. Drugdex evaluations, Micromedex Inc. Cianocobalamina. Abril 2011.
2. Drugdex evaluations, Micromedex Inc. Tiamina. Noviembre 2010.
3. Drugdex evaluations, Micromedex Inc. Piridoxina. Febrero 2011.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.

## Descripción:

TOL 12 es un suplemento de vitaminas B1-B6-B12 - Antineurálgico

## Composición:

Cada ampolla de TOL 12 FORTE 10.000 Solución Inyectable contiene:

Vitamina B12 (Cianocobalamina) 10.000 mcg

Vitamina B1 (Tiamina clorhidrato) 100 mg

Vitamina B6 (Piridoxina clorhidrato ) 100 mg

Excipientes: c.s.

## Presentaciones:

Envase con 3 ampollas de 3 mL

## Propiedades Farmacológicas:

TOL 12 FORTE 10.000 solución inyectable, son asociaciones de vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) y B12 (cianocobalamina), formuladas para ser administradas por vía parenteral para la terapia de ciertas formas de neuritis y síndromes que representan carencia significativa de algunas de las vitaminas presentes en la forma farmacéutica.

Cianocobalamina e hidroxocobalamina son las formas farmacéuticas de la vitamina B12. La vitamina B12 es esencial para la síntesis de nucleoproteínas, mielina, la reproducción celular, para el crecimiento normal y la reproducción. La deficiencia de esta vitamina resulta en una síntesis defectuosa de ADN y anomalías en la maduración celular, los cambios más evidentes se reflejan en los tejidos con altas tasas de renovación celular, como el sistema hematopoyético.

La tiamina o vitamina B1, es activa cuando se transforma a la coenzima pirofosfato de tiamina gracias a la acción de la enzima tiamina difosfoquinasa. El pirofosfato de tiamina cumple funciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en la descarboxilación de ácidos alfa-ceto y de la hexosa monofosfato.

La deficiencia de tiamina conduce al aumento de la concentración de ácido pirúvico en la sangre, ya que el ácido pirúvico no se convierte en acetil-CoA y por lo tanto no puede entrar a la habitual vía oxidativa aeróbica (ciclo de



Krebs), resultando en la acumulación de ácido pirúvico y la subsiguiente conversión a ácido láctico. Además, la disminución en la producción resultante de NADH en el ciclo de Krebs estimula la glucólisis anaeróbica y una mayor producción de ácido láctico. Por lo tanto, puede ocurrir acidosis láctica durante una deficiencia de tiamina. Los signos clínicos de la deficiencia de tiamina son delirio y neuritis periférica, los que se hacen evidentes después de 2 a 3 semanas de la ingesta inadecuada de tiamina. Los sistemas principalmente afectados por la deficiencia de tiamina son el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, y el tracto gastrointestinal.

Piridoxina o vitamina B6 se convierte en el hígado, principalmente en fosfato de piridoxal, la forma activa de la vitamina y en algunos casos se convierte a piridoxamina fosfato, que también es biológicamente activa. La vitamina participa en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

La deficiencia de piridoxina produce la acumulación y excreción urinaria de ácido xanturénico (un metabolito intermedio de triptófano) y una disminución en la actividad de la transaminasa glutámico-oxalacética en los eritrocitos. La deficiencia de piridoxina en adultos afecta principalmente a nervios periféricos, piel, membranas mucosas y al sistema hematopoyético. En los niños afecta el sistema nervioso central.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El pirofosfato de tiamina cumple funciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en la descarboxilación de ácidos alfa-ceto y de la hexosa monofosfato.

El piridoxal fosfato es una coenzima involucrada en muchas transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos, incluyendo transaminación, descarboxilación, desulfuración, síntesis, separación y racemización. La transaminación y otras reacciones catalizadas por el fosfato de piridoxal son importantes para el metabolismo del nitrógeno total, por esto las necesidades de vitamina B6 están relacionadas con la carga total de aminoácidos de nitrógeno que se metaboliza.

Piridoxal fosfato regula el metabolismo del triptófano a niacina y la conversión de metionina a cisteína. También tiene un papel como cofactor de la glucógeno fosforilasa. Está involucrado en el metabolismo de las aminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos. También parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroideas a través de la interacción con los complejos de receptor de esteroides. In vitro, piridoxal fosfato ha demostrado interrumpir las interacciones nucleares del complejo esteroide hormonas-receptor, inhibiendo la unión de los complejos de esteroides con nucleoproteínas y el ADN, estos datos sugieren una capacidad de la vitamina B6 de limitar las acciones de los esteroides. En los animales, la deficiencia de vitamina B6 se ha asociado con una mayor acumulación de las hormonas esteroideas y una mayor capacidad de respuesta biológica. Los mecanismos bioquímicos de estos efectos de piridoxal fosfato no han sido establecidos.

La vitamina B12 es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y para el metabolismo de algunos aminoácidos.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

- Vitamina B1: Después de la administración intramuscular la absorción es rápida y completa.
- Vitamina B6: Después de la administración intramuscular, la absorción es rápida y completa.
- Vitamina B12: Después de la administración intramuscular, la absorción es rápida y completa.

### Distribución:

- Vitamina B1: se distribuye ampliamente a cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo.
- Vitamina B6: se une a proteínas plasmáticas y circula por el torrente sanguíneo unida a ellas, se distribuye ampliamente a hígado y a músculo, siendo este último el principal lugar de almacenamiento de la vitamina.
- Vitamina B12: Se une en el plasma a la transcobalamina II, una beta-globulina, y este complejo es transportado a los tejidos. Posee una distribución preferentemente hepática, de ahí difunde hacia huesos, glándulas endocrinas y riñones.

### Metabolismo:

- Vitamina B1: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático, dando origen a un metabolito activo, el fosfato de tiamina.
- Vitamina B6: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático y en los eritrocitos. Posee un tiempo de vida media de 15 a 20 días.

### Excreción:

- Vitamina B1: a niveles normales la vitamina es tan extensamente distribuida que se elimina muy poco o nada por la orina. En condiciones donde existen excesos de vitamina estos se excretan inalterados por la orina.
- Vitamina B6: entre un 35% y un 63% se elimina por vía renal, mientras que solo un 2% se elimina por la vía

biliar.

- Vitamina B12: excreción renal del orden de 50% al 98%, de manera inalterada por la orina.

## Indicaciones:

Indicado en aquellos casos en que sea necesaria la administración, debido a estados carenciales y/o que requieran un mayor aporte de vitaminas del complejo B.

Usos:

Síndromes neurálgicos y neuríticos; neuralgia intercostal; lumbociática; síndrome hombro brazo, neuralgias del trigémino; parálisis facial; neuritis; radiculitis; Herpes zoster; polineuritis viral, carencial, etílica, diabética o del embarazo. Esguinces; luxaciones; fracturas.

Estimulante general en estados de anorexia durante las convalecencias y en geriatría.

## Posología y Administración:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Vía Intramuscular profunda

Dosis Usual Recomendada: 1 ampolla IM cada 3 a 6 días.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la tiamina y/o cianocobalamina, o a alguno de los excipientes de su formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina.
- Pacientes con tumores malignos.
- No debe administrarse por vía intravenosa por los riesgos que pueden presentarse.
- No administrar en pacientes con la enfermedad de Leber, (atrofia hereditaria del nervio óptico), ya que en ellos puede aumentar el riesgo de atrofia óptica.

## Reacciones Adversas:

La administración intramuscular de vitamina B12 se ha asociado a los siguientes efectos adversos: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, edema pulmonar, dolor en el sitio de la inyección, diarrea, náuseas, policitemia vera (sólo cuando existe un déficit de vitamina B12), reacciones anafilácticas, angioedema. Anticuerpos del complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II se han reportado en algunos pacientes después del tratamiento con vitamina B12, síntomas de resfriado común, astenia, mareos, cefalea, rápida progresión de la atrofia óptica, muerte e hinchazón. Entre los efectos adversos infrecuentes se ha descrito prurito, rash, urticaria, incoordinación, ansiedad, sentimiento de nerviosismo, disnea, síndrome de insuficiencia respiratoria en el recién nacido, rinitis.

La administración de Vitamina B12 puede desencadenar un cuadro de glositis severa (inflamación de la lengua) y dolorosa y queilosis (inflamación de los labios).

Los efectos adversos relacionados con la administración de vitamina B1 (tiamina) son: dolor en el sitio de inyección; púrpura pigmentaria crónica, reacciones anafilácticas severas, hipotensión y colapso cardiovascular.

Las reacciones adversas descritas tras la administración de vitamina B6 son: fotosensibilidad, la cual ha llegado a causar rosácea fulminans, lesiones vesiculares y lesiones bullosas. También se ha descrito pioderma facial, disminución de la lactancia, homocistinuria, disminución del ácido fólico, porfiria, náuseas, neuropatía (en tratamiento prolongado), dolor abdominal, vómitos, pérdida del apetito, trombocitopenia, insomnio, deterioro de la memoria, falla renal, síndrome de retirada, disnea y apnea.

Trastornos del Sistema Inmune: Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también pueden provocarse con formulaciones orales. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

## Precauciones y Advertencias:

La administración parenteral de vitamina B12 puede producir shock anafiláctico. Se ha informado de la aparición de angioedema, después de la administración por vía intravenosa.

Se debe evitar la administración parenteral prolongada en pacientes con insuficiencia renal ya que por la presencia de vitamina B12, aumenta el riesgo de toxicidad por aluminio, especialmente en los niños prematuros.

El uso de vitamina B12 concomitantemente con inhibidores de la médula ósea, puede atenuar la respuesta terapéutica.

Cuando los pacientes son tratados intensamente con cianocobalamina para el tratamiento de la anemia megaloblástica grave, puede aumentar el riesgo de hipokalemia, trombocitosis y muerte súbita. En pacientes con uremia, se puede atenuar la respuesta terapéutica.

La disminución de las concentraciones, o concentraciones anormalmente bajas de vitamina B12, en pacientes con tratamiento a dosis máxima, puede producir daños neurológicos irreversibles si estas dosis se mantienen por más de 3 meses.

Pacientes con alguna de las siguientes condiciones requieren incremento en los aportes de vitamina B1 (tiamina): alcoholismo, quemaduras, fiebre crónica, gastrectomía, hemodiálisis crónica, enfermedad del tracto biliar o enfermedad hepática, hipertiroidismo, infección prolongada, enfermedad intestinal (celíaca, resección ileal, esprue tropical, enteritis regional, diarrea persistente), personas sometidas al trabajo manual pesado por largos períodos de tiempo, en casos de disminución de la ingesta oral o disminución de la absorción intestinal de múltiples vitaminas.

La administración intramuscular reiterada de vitamina B1 en algunos pacientes puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Se debe tener precaución al administrar grandes dosis de piridoxina porque se puede producir un aumento de la hemoglobina, pero las células permanecen hiponémicas y pequeñas.

Se ha producido dependencia y síndrome de retirada en adultos que reciben tratamiento con piridoxina incluso con dosis de 200 mg/día.

Zonas de la piel inflamada o con procesos sépticos; no debe ser utilizadas como lugar de inyección. Este medicamento debe usarse por vía intramuscular.

Este medicamento debe emplearse de acuerdo a diagnóstico médico y no superar la dosis prescrita, de lo contrario podría causar adicción debido a la presencia de piridoxina en la formulación. El cese de la administración de este medicamento debe ser graduado, de lo contrario podría causar síndrome de retirada o algunos daños neurológicos debido a la presencia de cianocobalamina (tratamiento por sobre los 3 meses).

La orina toma una coloración roja.

Este medicamento contiene Alcohol Bencílico, no usar en neonatos.

Este producto debe administrarse exclusivamente por vía intramuscular.

**NO ADMINISTRAR POR VÍA INTRAVENOSA**

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han mostrado que la administración de vitamina B1, B6 ni B12 produzcan efectos fototóxicos. No existen estudios controlados en mujeres. Durante el embarazo, aumentan los requerimientos vitamínicos, debe evaluarse dicha necesidad en cada paciente.

Lactancia: Vitaminas B1 y B12 son excretadas a la leche materna, sin embargo, el riesgo potencial para el niño es mínimo mientras la dosis se encuentre dentro de las cantidades recomendadas. La vitamina B6 es segura y

necesaria para los lactantes.

## Interacciones:

Informes demuestran que la vitamina B1 puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares.

El uso conjunto de la vitamina B6 con los antineoplásicos Altretamine o Cisplatino reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico, el mismo efecto se produce con la administración conjunta de esta vitamina con Levodopa.

La administración concomitante de Cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar, la respuesta hematopoyética a la vitamina B12, en pacientes con deficiencia de dicha vitamina.

Omeprazol, Colchicina y Ácido Aminosalicílico pueden reducir la absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal.

El Ácido Ascórbico incluso en dosis bajas puede destruir hasta un 81% de la vitamina B12 presente en los alimentos lo que se traduce en una reducción de las cantidades disponibles de esta en suero y una reducción de las reservas corporales. Se recomienda administrar Ácido Ascórbico tras 2 o más horas de la ingesta de alimentos.

## Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por vitaminas B1 - B6 – B12. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Se recomienda no administrar más de la dosis recomendada ya que aunque la piridoxina generalmente se ha considerado relativamente no tóxico, en tratamientos a largo plazo (es decir, 2 meses o más), la administración de dosis grandes (por ejemplo, 2 gramos o más al día) puede causar neuropatía sensorial o síndromes de neuronopatía, estos son signos de una intoxicación crónica. El tratamiento de la intoxicación crónica se basa en implementar los cuidados generales y la finalización de la administración de piridoxina.

## Almacenaje:

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

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# TOL 12 ORAL / TOL 12 FORTE

Orexígeno



## Descripción:

TOL 12 es un suplemento de vitaminas, con efecto anorexígeno

## Composición:

Cada 5 mL de TOL 12 ORAL solución oral contiene:

Vitamina B1	15 mg
Vitamina B6	15 mg
Vitamina B12	50 mcg
Excipientes c.s	

Cada cápsula de TOL 12 FORTE contiene:

Vitamina B1	200 mg
Vitamina B6	200 mg
Vitamina B12	1.000 mcg
Excipientes c.s	

## Presentaciones:

TOL 12 ORAL: Frasco con 250 ml

TOL 12 FORTE: Envase con 20 cápsulas

## Propiedades Farmacológicas:

TOL 12 ORAL es una asociación de las tres vitaminas más importantes del complejo B, como lo son Tiamina, Piridoxina y Cianocobalamina.

Es una herramienta muy valiosa y complementaria para el tratamiento de la anorexia, ya sea de origen somático, es decir consecuente con un proceso orgánico, y, la anorexia mental o psicogénica. Independientemente de las causas, la anorexia tiene una importancia básica por sí misma; ya que sabemos su posible aparición en la mayoría de los procesos patológicos y, por lo tanto, debe tratarse para evitar el retraso en la recuperación del enfermo y en acortamiento de la convalecencia. La desnutrición y hipoproteïnemia acompañan a diversos procesos consecutivos crónicos que incrementan el proceso catabólico.

Tiamina o vitamina B1, cumple funciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en la descarboxilación de ácidos alfa-ceto y de la hexosa monofosfato. Tiamina esta destinada para la prevención y tratamiento de varias formas de polineuritis, que se puede observar en la anorexia nerviosa. Los signos clínicos de la deficiencia de tiamina, delirio y neuritis periférica, se hacen evidentes después de 2-3 semanas de la ingesta inadecuada de tiamina. Los sistemas principalmente afectados por la deficiencia de tiamina son el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, y el tracto gastrointestinal.

Piridoxina o vitamina B6 en el hígado se transforma en fosfato piridoxal, forma activa de la vitamina, y en algunos casos se convierten a piridoxamina fosfato, que también es biológicamente activa. Estas formas actúan como enzima en una gran variedad de transformaciones de aminoácidos como la descarboxilación y transaminación,

en algunas etapas del metabolismo del triptofano y aminoácidos azufrados e hidroxilados.

La deficiencia de piridoxina en adultos afecta principalmente los nervios periféricos, piel, membranas mucosas y el sistema hematopoyético. En los niños afecta el sistema nervioso central.

Cianocobalamina e hidroxocobalamina son las formas farmacéuticas de la Vitamina B12 utilizado clínicamente para tratar la deficiencia de esta vitamina.

La vitamina B12 es esencial para la síntesis de nucleoproteínas, mielina (neuroprotector) y para la reproducción y el crecimiento celular. La deficiencia de vitamina B12 resulta de una síntesis defectuosa de ADN y anomalías en la maduración celular, los cambios más evidentes se reflejan en los tejidos con altas tasas de renovación celular, como el sistema hematopoyético.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El piridoxal fosfato es una coenzima involucrada en muchas transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos, incluyendo transaminación, descarboxilación, desulfuración, síntesis, separación y racemización. La transaminación y otras reacciones catalizadas por el fosfato de piridoxal son importantes para el metabolismo del nitrógeno total, por esto las necesidades de vitamina B6 están relacionadas con la carga total de aminoácidos de nitrógeno que se metaboliza.

Piridoxal fosfato regula el metabolismo del triptófano a niacina y la conversión de metionina a cisteína. Piridoxal fosfato también tiene un papel como cofactor de la glucógeno fosforilasa. Está involucrado en el metabolismo de las aminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos.

También parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroideas a través de la interacción con los complejos de receptor de esteroideos. In vitro, piridoxal fosfato ha demostrado interrumpir las interacciones nucleares del complejo esteroide hormonas-receptor, inhibiendo la unión de los complejos de esteroideos con nucleoproteínas y el ADN, estos datos sugieren una capacidad de la vitamina B6 de limitar las acciones de los esteroideos. En los animales, la deficiencia de vitamina B6 se ha asociado con una mayor acumulación de las hormonas esteroideas y una mayor capacidad de respuesta biológica. Los mecanismos bioquímicos de estos efectos de piridoxal fosfato no han sido establecidos.

La vitamina B12 es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y para el metabolismo de algunos aminoácidos.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

#### Absorción.

- Vitamina B1: Posee una biodisponibilidad oral del orden del 5,3%.
- Vitamina B6: Después de la administración oral se absorbe bien por difusión pasiva. a nivel de yeyuno.
- Vitamina B12: La presencia de factor intrínseco, el calcio y un pH apropiado influyen en la absorción de vitamina B12 cuando se administra por vía oral. La unión de vitamina B12 al factor intrínseco se produce durante el paso por el tracto gastrointestinal, el complejo factor intrínseco-vitamina B12 se absorbe en el íleon, en presencia de calcio. El factor intrínseco, bilis y bicarbonato de sodio se requieren para el transporte ileal de vitamina B12. Pequeñas cantidades de vitamina B12 también puede ser absorbidas independiente del factor intrínseco por medio de difusión simple.

#### Distribución

- Vitamina B1: se distribuye ampliamente a cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo.
- Vitamina B6: se une a proteínas plasmáticas y circula por el torrente sanguíneo unida a ellas, se distribuye ampliamente a al hígado y el músculo, siendo este ultimo el principal lugar de almacenamiento de la vitamina.
- Vitamina B12: La vitamina B12 se une en el plasma a la transcobalamina II, una beta-globulina, y este complejo es transportado a los tejidos. Posee una distribución preferentemente hepática, luego difunde hacia huesos, glándulas endocrinas y riñones.

#### Metabolismo

- Vitamina B1: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático, dando origen a un metabolito activo: el fosfato de tiamina.
- Vitamina B6: su metabolismo se realiza principalmente a nivel hepático y en los eritrocitos. Posee un tiempo de vida media de 15 a 20 días.

#### Excreción

- Vitamina B1: a niveles normales la vitamina es tan extensamente distribuida que se elimina muy poco o nada por la orina. En condiciones donde existen excesos de vitamina esta se excretan inalterados por la orina.
- Vitamina B6: entre un 35% y un 63% se elimina por vía renal, mientras que solo un 2% se elimina por la vía biliar.

- Vitamina B12: excreción renal del orden de 50% al 98%, de manera inalterada por la orina.

## Indicaciones:

Indicado en aquellos casos en que sea necesaria la administración, debido a estados carenciales y /o que requieran un mayor aporte de vitaminas del complejo B.

Usos:

Síndromes neurálgicos y neuríticos; neuralgia intercostal; lumbociática; síndrome hombro brazo, neuralgias del trigémino; parálisis facial; neuritis; radiculitis; Herpes zoster; polineuritis viral, carencial, etílica, diabética o del embarazo. Esguinces; luxaciones; fracturas.

Estimulante general en estados de anorexia durante las convalecencias y en geriatría.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Tol 12 FORTE cápsulas:

1 cápsula después de cada comida.

Tol 12 oral solución oral:

Niños menores de 3 años: 1 medida (5 ml) 2 veces al día.

Niños mayores de 3 años: 2 medidas (10 ml) 2 veces al día.

Adultos: 3 medidas (15 ml) 3 veces al día.

## Contraindicaciones:

La administración de este medicamento esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la vitamina B12, B1 o B6, o a cualquier otro componente de la formula.

No administrar en pacientes con hipersensibilidad al cobalto, debido a la presencia de vitamina B12 en la formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina.

No administrar en pacientes con la enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico), ya que en ellos puede aumentar el riesgo de atrofia óptica.

## Reacciones Adversas:

Se han reportado efectos adversos relacionados con la administración oral de vitamina B12 como un caso de pioderma facial, un caso de urticaria y casos de reacciones anafilácticas. Se ha reportado anticuerpos del complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II e hinchazón en algunos pacientes.

Los efectos adversos relacionados con la administración oral de vitamina B1 son: púrpura pigmentaria crónica y dermatitis de contacto.

Las reacciones adversas descritas tras la administración oral de vitamina B6 son: fotosensibilidad, la cual ha llegado a causar rosácea fulminante, lesiones vesiculares y lesiones bullosas. También se ha descrito pioderma facial, disminución de la lactancia, homocisteinuria, náuseas, dolor abdominal, vómitos, pérdida del apetito, trombocitopenia, insomnio, deterioro de la memoria, síndrome de retirada, disnea y apnea.

Neuropatía, parálisis, sedación profunda, hipotonía y convulsiones han sido asociados con el uso prolongado de vitamina B6 por vía oral.

Trastornos del Sistema Inmune: Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también

pueden provocarse con formulaciones orales. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

## Precauciones y Advertencias:

El uso de vitamina B12 concomitantemente con inhibidores de la médula ósea, puede atenuar la respuesta terapéutica.

Cuando los pacientes son tratados intensamente con cianocobalamina para el tratamiento de la anemia megaloblástica grave puede aumentar el riesgo de hipokalemia, trombocitosis y muerte súbita. En pacientes con uremia, se puede atenuar la respuesta terapéutica.

La disminución de las concentraciones, o concentraciones anormalmente bajas de vitamina B12, en pacientes con tratamiento a dosis máxima de B12, puede producir daños neurológicos irreversibles si el tratamiento inadecuado se mantiene por más de 3 meses.

Pacientes con alguna de las siguientes condiciones requieren incremento en los aportes de vitamina B1 (tiamina): alcoholismo, quemaduras, fiebre crónica, gastrectomía, hemodiálisis crónica, enfermedad del tracto biliar, hipertiroidismo, infección prolongada, enfermedad intestinal (celíaca, resección ileal, esprue tropical, enteritis regional, diarrea persistente), el trabajo manual pesado por largos períodos de tiempo, en los casos de disminución de la ingesta oral o disminución de la absorción intestinal de múltiples vitaminas.

Se han producido dependencia y síndrome de retirada en adultos que reciben tratamiento con piridoxina incluso con dosis de 200 mg / día.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han mostrado que la administración de vitamina B1, B6 ni B12 produzcan efectos fototóxicos. No existen estudios controlados en mujeres. Durante el embarazo, aumentan los requerimientos vitamínicos, debe evaluarse dicha necesidad en cada paciente.

Lactancia: Vitaminas B1 y B12 son excretadas a la leche materna, sin embargo el riesgo potencial para el niño es mínimo mientras la dosis se encuentre dentro de las cantidades recomendadas. La vitamina B6 es segura y necesaria para los lactantes.

## Interacciones:

Informes demuestran la vitamina B1 puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares.

El uso conjunto de la vitamina B6 con los antineoplásicos Altretamine o Cisplatino reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico, el mismo efecto se produce con la administración conjunta de esta vitamina con Levodopa.

La administración concomitante de Cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar, la respuesta hematopoyética a la vitamina B12, en pacientes con deficiencia de dicha vitamina.

Omeprazol, Colchicina y Ácido Aminosalicílico pueden reducir la absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal.

El Ácido Ascórbico incluso en dosis bajas puede destruir hasta un 81% de la vitamina B12 presente en los alimentos lo que se traduce en una reducción de las cantidades disponibles de esta en suero y una reducción de las reservas corporales. Se recomienda administrar Ácido Ascórbico tras 2 o más horas de la ingesta de alimentos.

## Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por vitaminas B1 - B6 – B12. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

Se recomienda no administrar más de la dosis recomendada ya que aunque la vitamina B6 generalmente se ha considerado relativamente no tóxica, en tratamientos a largo plazo (es decir, 2 meses o más), la administración de dosis grandes (por ejemplo, 2 gramos o más al día) puede causar neuropatía sensorial o síndromes de neuronopatía, estos son signos de una intoxicación crónica. El tratamiento de la intoxicación crónica se basa en



implementar los cuidados generales y la finalización de la administración de piridoxina.

## Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

# TOL TOTAL JARABE

Suplemento de vitaminas



## Bibliografía:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions January 2007. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA A. Marzo 2011.
3. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA B1. Marzo 2009.
4. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, ACIDO FÓLICO. Abril 2011.
5. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA B6. Mayo 2009.
6. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA B12. Abril 2009.
7. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA C. Febrero 2011.
8. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA D. Febrero 2011.
9. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, VITAMINA E. Mayo 2011.
10. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CALCIO. Abril 2011.
11. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, HIERRO. Abril 2011.
12. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, ZINC. Abril 2011.
13. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, YODO. Mayo 2011.
14. Monografía de multivitamínico publicado por UK. Noviembre 2009.
15. Monografía de multivitamínico publicado por AEMPS, Noviembre 2005
16. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" Goodman y Gilman, 9ª edición. Sección XIV.
17. "Farmacología Humana", Jesús Florez, 3ª edición. Capítulo 58 y 59.

® Marca Registrada

## Descripción:

TOL TOTAL Jarabe es un multivitamínico

## Composición:

Cada 5 ml (1 cucharadita) de jarabe contiene:

Vitamina A	2.500,00 U.I.
Vitamina B1	0,90 mg
Vitamina B2	1,00 mg
Vitamina B6	1,40 mg
Vitamina B12	5,00 ug
Vitamina C	45,00 mg
Vitamina D3	400,00 U.I.
Vitamina E	9,83 mg
Biotina (Vit H)	85,00 ug
D- pantoic acid	3,50 mg
Nicotinamide (Vit. PP)	11,00 mg

Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase de 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Las vitaminas intervienen en diversas funciones bioquímicas. Las vitaminas incluidas en esta formulación, desempeñan el papel de catalizadores, lo que explica que sus necesidades diarias sean relativamente modestas, pero su actividad de coenzimas las hace indispensables para las incesantes transformaciones y las renovaciones permanentes que condicionan la vida celular. La relación entre la aparición de signos clínicos en el hombre y la falta de determinadas sustancias en la alimentación conduce al concepto de vitamina y avitaminosis. En muchos casos las manifestaciones clínicas características de una avitaminosis solo se hacen aparentes después de un largo período de evolución de la carencia.

Las causas particulares de carencia se pueden atribuir a:

1. Desequilibrio de la alimentación.
2. Alteraciones de la absorción digestiva.
3. Aumento de las necesidades vitamínicas, principalmente en los casos de enfermedades infecciosas, durante el embarazo y la lactancia, en asociación con ciertas terapéuticas y en los casos de un régimen desequilibrado.

También por otra parte, el etilismo crónico, constituye una de las causas más frecuentes de carencias vitamínicas.

PRINCIPALES FUNCIONES VITAMÍNICAS.

	FORMA ACTIVA	FUNCIÓN	FARMACODINAMIA
Vitamina A	trans- retinol, Tretinoína, Acido Retinoico	Mecanismo de la visión, reproducción, desarrollo óseo y crecimiento. Mantención de la integridad de los epitelios. Potencia el funcionamiento del sistema inmune.	<u>Distribución</u> : El principal sitio de distribución es el hígado (90%) lugar donde se almacena.
Tiamina (Vitamina B <sub>1</sub> )	Tiamina pirofosfato (cocarboxilasa).	Función sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Transportador de radicales aldehídos (decarboxilación de los ácidos cetónicos y de la hexosa monofosfato)	<u>Absorción</u> : Biodisponibilidad oral 5.3%. <u>Distribución</u> : ampliamente a cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo. <u>Metabolismo</u> : hepático. <u>Eliminación</u> : Por orina, en bajas concentraciones.
Riboflavina (Vitamina B <sub>2</sub> )	Flavin – mononucleótido (FMN), Flavin - adenin – dinucleótido (FAD) (Flavoproteínas).	Transportador de hidrógeno y electrones	<u>Metabolismo</u> : Hepático. <u>Excreción</u> : Renal.
Biotina (Vitamina H)	D-Biotina.	Transportador de radicales carboxilos.	<u>Metabolismo</u> : hepático. <u>Excreción</u> : vía renal.
Dexpantenol (Acido pantoténico)	Coenzima A	Transportador de radicales acilo.	<u>Excreción</u> : por vía renal (70%) y por heces (30%)
Piridoxina (Vitamina B <sub>6</sub> )	Piridoxal -5- fosfato, Piridoxamina -5-fosfato.	Transportador de funciones aminas.	<u>Distribución</u> : Se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose a

	FORMA ACTIVA	FUNCIÓN	FARMACODINAMIA
		Metabolismo de los aminoácidos. Formación de las aminas biógenas.	hígado y músculo (principal lugar de almacenamiento) <u>Metabolismo</u> : principalmente hepático y también en los eritrocitos. <u>Eliminación</u> : vía renal (35 a 63%), biliar (2%). Vida media: 15-20 días.
Cobalamina (Vitamina B <sub>12</sub> )	Coenzimas B <sub>12</sub>	Síntesis de nucleótidos de purina y para el metabolismo de algunos aminoácidos.	<u>Distribución</u> : se une en el plasma a la transcobalamina II, una beta-globulina, este complejo es transportado a los tejidos. Posee una distribución preferentemente hepática, de ahí difunde hacia huesos, glándulas endocrinas y riñones. <u>Excreción</u> : renal del orden de 50% al 98%, de manera inalterada por la orina.
Acido Ascórbico (Vitamina C)	Acido deshidro-L-ascórbico	Integridad de las membranas intracelulares Procesos de oxirreducción	<u>Distribución</u> : El principal lugar de distribución son los leucocitos <u>Excreción</u> : principalmente vía renal, de forma proporcional a la dosis ingerida.
Vitamina D (colecalfiferol)	1 - 25 – dehidrocolicalciferol (calcitriol)	Regulación del metabolismo del calcio y el fósforo	<u>Absorción</u> : buena absorción gastrointestinal. <u>Distribución</u> : extensa unión a proteínas. Se distribuye extensamente a los tejidos, hígado, adipositos y músculo. <u>Metabolismo</u> : Sufrir extensa metabolización hepática. La vitamina D (colecalfiferol) es inactiva antes de esta reacción hepática. Tras el metabolismo hepático, calcifediol, formado en el hígado, sufre metabolismo renal formando calcitriol (activo). <u>Excreción</u> : Solo un pequeño porcentaje de colecalfiferol es excretado en la orina, se excreta en mayor proporción por la bilis. Colecalfiferol y sus metabolitos experimentan circulación entero hepática. Vida media de colecalfiferol: es de 19 a 48 horas, sin embargo esta se extiende a 3 semanas por la liberación lenta desde los tejidos.
Vitamina E	Alfa - tocoferol o sus metabolitos glucurónidos y acido tocoferonico.	Antioxidante. Fertilidad. Inhibe la agregación plaquetaria.	<u>Absorción</u> : la biodisponibilidad oral aumenta al administrarse junto a alimentos grasos. <u>Distribución</u> : tejido adiposo (principal lugar de almacenamiento) <u>Metabolismo</u> : principalmente hepático (70% a 80%),

	FORMA ACTIVA	FUNCIÓN	FARMACODINAMIA
			produciendo metabolitos activos. <u>Excreción:</u> principalmente por vía biliar (70% a 80%), durante una semana. Pequeñas concentraciones de vitamina E se excretan en la orina.

### Indicaciones:

Prevención y tratamiento de estados carenciales de vitaminas

### Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual niños: 1 cucharadita (5 ml) 1 a 2 veces al día de preferencia antes del almuerzo y comida.

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la tiamina y/o cianocobalamina, o a alguno de los excipientes de su formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina.
- Pacientes con alteraciones en los niveles de calcio (ej. hipercalcemia y hipercalcuria).
- Pacientes con hipervitaminosis A o D, Hemocromatosis o síndrome de sobrecarga de hierro.
- Insuficientes renales.
- Pacientes que reciban terapia concomitante con retinoides (ej. para el acné) o con vitamina D.

### Reacciones Adversas:

Este medicamento generalmente es bien tolerado.

En casos muy raros, se han descrito reacciones de hipersensibilidad, que incluyen exantema, asma, angioedema y urticaria.

Trastornos del Sistema Inmune: Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también pueden provocarse con formulaciones orales. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

### Precauciones y Advertencias:

Manténgase este producto alejado del alcance de los niños. Su dispensación debe obedecer realmente una carencia vitamínica para evitar su uso indiscriminado.No administre este medicamento junto a otros fármacos que contengan vitamina A y/o D, para así evitar una posible sobredosis. Dosis elevadas de estas vitaminas por períodos prolongados pueden causar hipervitaminosis.

### Embarazo y Lactancia:

Estudios controlados en mujeres que usaron dosis usuales de preparaciones minerales multivitamínicas durante el primer trimestre de embarazo, no mostraron riesgo fetal. No hay signos que indiquen riesgo durante el

segundo y tercer trimestre de embarazo y la probabilidad de daño al feto parece ser muy baja. Dosis altas de vitamina A (10.000 UI por día) son teratogénicas al ser administradas durante el primer trimestre del embarazo. Vitamina D durante el último trimestre de embarazo puede causar hipercalcemia en los infantes. Se debe evaluar el beneficio contra el riesgo antes de usar este medicamento durante el embarazo y la lactancia. No deben superarse las dosis recomendadas.

## Interacciones:

Informes demuestran que la vitamina B1 puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares.

El uso conjunto de la vitamina B6 con los antineoplásicos Altretamine o Cisplatino reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico, el mismo efecto se produce con la administración conjunta de esta vitamina con Levodopa.

La administración concomitante de Cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar, la respuesta hematopoyética a la vitamina B12, en pacientes con deficiencia de dicha vitamina.

Omeprazol, Colchicina y Ácido Aminosalicílico pueden reducir la absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal.

El Ácido Ascórbico, incluso en dosis bajas, puede destruir hasta un 81% de la vitamina B12 presente en los alimentos lo que se traduce en una reducción de las cantidades disponibles de esta en suero y una reducción de las reservas corporales. Se recomienda administrar Ácido Ascórbico tras 2 o más horas de la ingesta de alimentos.

Ácido Ascórbico junto a antiácidos que contienen aluminio (carbonato, fosfato e hidróxido de aluminio, Magaldrato), genera un aumento en la toxicidad por aluminio. Vitamina C junto a Amigdalina, genera un aumento en el metabolismo del último, llevando a un aumento de los niveles de cianuro. El uso concomitante de esta vitamina con Indinavir, genera una disminución en los niveles plasmáticos del antiretroviral.

Vitamina D interacciona con diuréticos tiazídicos (Bendroflumetiazida, Benztiázida, Hidroclorotiazida, entre otros), anticonvulsivantes (Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína), aceite mineral y Orlistat, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de la vitamina.

Vitamina E junto con Colestipol u Orlistat produce una disminución de la eficacia de la vitamina E. La administración concomitante con Dicumarol y Warfarina aumenta el riesgo de sangrado.

## Sobredosificación:

No hay riesgo de sobredosis con las dosis nutricionales de vitaminas contenidas en este medicamento.

La posible toxicidad de este producto puede generarse por las vitaminas liposolubles A y D. Se considera segura una dosis de 5 a 10 veces la dosis dietaria recomendada (RDA) de cada vitamina.

Dosis altas prolongadas (40 a 55 veces de la RDA de vitamina A y 10 a 25 veces de la RDA de vitamina D) pueden causar síntomas de toxicidad crónica.

Una dosis excesiva de vitamina A causa fatiga, irritabilidad, anorexia, desórdenes gastrointestinales, modificaciones de la piel y cabello (por ejemplo: eritema y prurito).

Una sobredosis de vitamina D genera hipercalcemia, la cual conlleva los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, sed, polidipsia, poliuria y estreñimiento.

Si tienen lugar síntomas de sobredosis hay que discontinuar el uso del producto.

## Almacenaje:

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

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

# 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 SUSPENSION ORAL

TREX® FORTE Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:

Azitromicina (como dihidrato) 400 mg

Excipientes c.s.: a De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

## Presentaciones:

TREX Comprimidos: Envase con 3 y 6 comprimidos recubiertos

TREX Suspensión oral: Envase de 15 y 30 mL

TREX Forte Suspensión oral: Envase de 20 y 30 mL

# Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas  
Grupo farmacoterapéutico: macrólidos, código ATC: J01 FA10.

Mecanismo de acción:  
Azitromicina es un antibiótico macrolido que pertenece al grupo de los azálidos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:  
Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (µg/ml) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2	4	≥ 8
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 4		
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 0,5	1	≥ 2

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

Rango europeo de resistencia adquirida:

## SENSIBLES

### Aerobios gram positivos

<i>Streptococcus alfa hemolíticos</i> (Grupo viridans)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	1-57%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A) *	0-31%
Otros estreptococos	
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-sensible*	

### Aerobios gram negativos

<i>Haemophilus influenzae</i> *	≤ 1%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0-2,5%
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	< 1%

### Anaerobios

<i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>

### Otros microorganismos

<i>Chlamydia pneumoniae</i> (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 *Clamidia 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 cardíacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Arritmias ventriculares incluyendo taquicardia, hipotensión. Raros: casos de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos/diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.
- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.
- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias.
- Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: vaginitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## Precauciones y Advertencias:

### Hipersensibilidad:

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

No hay datos acerca del uso de azitromicina en pacientes con enfermedad hepática grave (Child-Pough clase C). Si se considera imprescindible su administración, se deberá vigilar de forma periódica la evolución de las pruebas de función hepática.

El uso de antibióticos, entre ellos azitromicina, puede producir alteraciones en la flora habitual del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile*. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, tales como hongos.

Como se ha visto con el tratamiento con otros macrólidos, en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o problemas en la repolarización cardíaca, se ha asociado al riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsades de pointes. Un efecto similar con azitromicina no puede descartarse por completo en los pacientes de mayor riesgo.

Este medicamento se debe administrar sólo cuando se cuenta con respaldo de la existencia de una infección o con una fuerte sospecha de que se trata de una infección bacteriana, de lo contrario existe un mayor riesgo de desarrollar resistencia a azitromicina.

Debe administrarse con precaución a pacientes con miastenia gravis. Se ha informado que la administración de azitromicina a este tipo de pacientes puede producir la aparición de síntomas miasténicos o producir la exacerbación de la enfermedad.

Su uso no se recomienda en pacientes con neumonía que no respondieron apropiadamente a la terapia oral debido a que la enfermedad está en un estado moderado a grave. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con neumonía, los cuales presentan de factores de riesgo (fibrosis quística, sospecha de infecciones causadas por bacterias nosocomiales, pacientes hospitalizados, ancianos, pacientes debilitados, o pacientes inmunosuprimidos significativamente).

Se han reportado casos de Torsades de Pointes durante la vigilancia post-comercialización en pacientes que reciben azitromicina, como así también con otros antibióticos del tipo macrólido. Un estudio reciente sugiere un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares en personas tratadas con azitromicina en comparación con pacientes tratados con otros antibióticos.

Dado que los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados a los medicamentos, se debe tener especial cuidado en evaluar el conjunto de sus prescripciones.

Los profesionales de la salud, especialmente médicos prescriptores, deben estar conscientes del potencial de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando se prescriba, dispense o administre fármacos antibacterianos, especialmente en pacientes ancianos, polimedicados y/o con patologías cardíacas de base.

En el tratamiento con macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, involucrando un riesgo de arritmia cardíaca y Torsade de pointes. Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, el que puede ser fatal, al evaluar los riesgos y beneficios del uso de azitromicina en los grupos de riesgo que incluyen:

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas que se sabe prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clases IA (quinidina, procainamida) y III (amiodarona, sotalol), agentes antipsicóticos (haloperidol), antidepresivos (amitriptilina), domperidona y fluoroquinolonas.
- Pacientes con trastornos electrolíticos y afecciones proarrítmicas particularmente en casos de hipokalemia e hipomagnesemia no corregidas.
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.
- Pacientes mayores: pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT.

Se han observado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina o cloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos debido al posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Advertencias sobre excipientes para Trex suspensión oral y Trex Forte suspensión oral:

Este medicamento contiene sacarosa.

Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No hay evidencias que sugieran que azitromicina pueda tener algún efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no ponen de manifiesto que haya efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo del feto. Azitromicina sólo deberá usarse durante el embarazo cuando no haya otra alternativa disponible.

Lactancia:

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. La seguridad de uso en humanos durante la lactancia no ha sido establecida. En mujeres en período de lactancia no debe utilizarse azitromicina o de ser necesario su uso, debe suprimirse la lactancia.

## Interacciones:

Se ha descrito que el uso de otros antibióticos macrólidos en pacientes que reciben medicamentos que se metabolizan por el citocromo P-450 puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de estos últimos. Aunque estas interacciones no se han observado en los estudios realizados con azitromicina se recomienda, no obstante, tener precaución cuando se administren de forma simultánea.

La siguiente información sobre interacciones se refiere a las formas orales de azitromicina:

#### Ergotamínicos:

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina.

#### Ciclosporina:

Algunos antibióticos macrólidos interfieren el metabolismo de la ciclosporina. En ausencia de datos concluyentes de estudios farmacocinéticos o clínicos sobre la potencial interacción entre azitromicina y ciclosporina, debe tenerse precaución cuando se administran simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

#### Digoxina y colchicina:

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

#### Antiácidos:

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron hasta en un 30%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

#### Cimetidina:

En un estudio realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

#### Nelfinavir:

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de nelfinavir y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su 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.

**Hidroxiclороquina o Cloroquina:**

Datos observacionales han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina, 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

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 Pública, Chile.

## Descripción:

Trioval es una asociación de paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina. Pertenece a la clase terapéutica Antigripal.

## Composición:

### TRIO•VAL® GOTAS

Cada 1 ml (24 gotas) de TRIO•VAL® Suspensión oral para gotas contiene:

Paracetamol 120 mg

Pseudoefedrina Clorhidrato 7,5 mg

Clorfenamina Maleato 0,75 mg

Excipientes c.s.

### TRIO•VAL® SUSPENSIÓN

Cada 5 ml de TRIO•VAL® Suspensión oral contienen:

Paracetamol 125 mg

Pseudoefedrina Clorhidrato 30 mg

Clorfenamina Maleato 2 mg

Excipientes c.s.

### TRIO•VAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cada comprimido recubierto de TRIO•VAL® contiene:

Paracetamol 500 mg

Pseudoefedrina Clorhidrato 60 mg

Clorfenamina Maleato 4 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

TRIOVAL® Gotas orales: Estuche con frasco gotario de 15 ml con suspensión oral para gotas

TRIOVAL® Suspensión oral: Estuche con frasco de 100 ml de suspensión oral

TRIOVAL® Comprimidos: Estuche con 10 y 80 comprimidos recubiertos

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

## Propiedades Farmacológicas:

TRIO•VAL® es una asociación constituida por paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina; que constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común que generalmente cursa con secreción nasal, obstrucción nasal, inflamación de mucosas de los senos paranasales, estornudos, odinofagia, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

Paracetamol proporciona analgesia y antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina, un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea y pseudoefedrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores o el resfrío común.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H<sub>1</sub>, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina a nivel del músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio; este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa como descongestionante a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando la constricción de las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

#### Absorción

- Paracetamol: Posee una biodisponibilidad oral entre un 60% a 98%. Se absorbe fácilmente, con un tiempo de vida media de absorción de 4,5 minutos.

La presencia de alimentos reduce la concentración máxima de paracetamol hasta un 49%.

- Pseudoefedrina: No se ha determinado su biodisponibilidad tras la administración oral. Su absorción no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con alimentos. La administración concomitante con hidróxido de aluminio gel, aumenta la absorción de pseudoefedrina.

- Clorfenamina: Posee buena absorción después de su administración oral, con un peak de absorción que ocurre a los 30 minutos, y que disminuye gradualmente durante las siguientes 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

#### Distribución

- Paracetamol: Posee una unión a proteínas del orden del 10% al 30%. Paracetamol es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Posee un volumen de distribución de 1 a 2 L / Kg y de 0,7 a 1 L / Kg en niños.

- Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución de 2,4 a 2,6 L/Kg.

- Clorfenamina: Se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y en otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3,2 L/Kg en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1,2 a 4,6 L/Kg.

#### Metabolismo

- Paracetamol: Tras la administración oral aproximadamente el 25% de la droga se metaboliza en el primer paso hepático. Algunos medicamentos que inducen el citocromo P-450 (sulfonamidas y anticonvulsivantes) pueden aumentar el metabolismo de paracetamol. Posee un tiempo de vida media de 2 a 4 horas.

- Pseudoefedrina: entre un 10 y un 30% de la dosis es metabolizado por el hígado; pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las mono amino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

- Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede ser saturable. Su tiempo de vida media es de 20 horas.

#### Excreción

- Paracetamol: Entre 1% y 4% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, posee un clearance renal de 13,5 L/h. Los metabolitos de paracetamol son excretados por el riñón. La excreción biliar no es una vía de eliminación importante.
- Pseudoefedrina: Entre un 70% y un 90% de la dosis se recupera como fármaco inalterado dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, sobre todo a pH por encima de 5,5.
- Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y sólo de 3% a 18% se puede recuperar como fármaco inalterado dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance total de 234 a 470 ml/hr/Kg.

## Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la gripe, resfrío y catarro común.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos y niños mayores de 12 años:

- 1 comprimido tres veces al día.

Dosis pediátrica usual:

- Niños de 6 a 12 años, 1 cucharadita de TRIO•VAL® suspensión oral dos a tres veces al día ó 20 gotas de TRIO•VAL® gotas orales 2 a 3 veces al día.

- Niños de 2 a 6 años, 1/2 a 1 cucharadita de TRIO•VAL® suspensión oral dos veces al día ó 15 gotas de TRIO•VAL® gotas orales dos veces al día.

## Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, a dexclorfenamina o a cualquier compuesto simpaticomimético.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermedades coronarias graves, hipertensión severa o que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la mono amino oxidasa.

## Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol.

Se ha descrito la aparición de exantema pustuloso agudo generalizado en un paciente después de ingerir 500 mg de paracetamol en una sola dosis. También se han descrito casos de erupciones cutáneas tras la administración de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Es menos probable que el uso de paracetamol cause más complicaciones gastrointestinales que el ácido acetilsalicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada, aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimentó rabdomiólisis tras la utilización terapéutica de paracetamol.

Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol. También se ha reportado rush y escalofríos con el uso de este medicamento.

Debido a que pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posible aparición de efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, estas reacciones incluyen anorexia, miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y/o vómitos.

Pseudoefedrina puede causar leve estimulación del SNC, especialmente en pacientes que son hipersensibles a los efectos de los fármacos simpaticomiméticos. Nerviosismo, excitabilidad, inquietud, hipertermia, mareos, debilidad e insomnio pueden ocurrir.

Cefalea y somnolencia han sido reportados.

Pseudoefedrina puede aumentar la irritabilidad del músculo 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 produjeron 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.

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.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** El uso de medicamento que contengan pseudoefedrina se debe evitar durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos sobre del feto tras la administración de pseudoefedrina, un medicamento similar, efedrina, se ha asociado a constricción de los vasos uterinos y disminución del flujo sanguíneo uterino; lo que puede provocar hipoxia fetal.

**Lactancia:** Pseudoefedrina se excreta en la leche materna y el bebé absorbe de buena manera la cantidad de droga excretada por la leche. Se han observado casos de niños con síntomas de estimulación excesiva durante la lactancia, por lo tanto las madres que dan de mamar deben ser advertidas e instruidas para poder identificar estos síntomas; si se decide administrar pseudoefedrina a una madre que da de mamar.

## Interacciones:

El efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos y de las indandionas puede ser potenciado por la administración de paracetamol.

Los anticonvulsivantes (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) son capaces de inducir las enzimas microsomales hepáticas, pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol debido a la mayor conversión de la droga a metabolitos hepatotóxicos. La administración concomitante de diflunisal, isoniazida o 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.

# 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 antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina, un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea y pseudoefedrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores, o el resfrío común.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxygenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H<sub>1</sub>, 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 (sulfonamidas 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 anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Es menos probable que el uso de paracetamol cause complicaciones gastrointestinales que el ácido acetil salicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada y aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes tratados con paracetamol. Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimento rabdomiolisis tras la utilización terapéutica de paracetamol. Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol.

Debido a que pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posible aparición de efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, estas reacciones incluyen miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y / o vómitos.

Pseudoefedrina puede causar leve estimulación del SNC, especialmente en pacientes que son hipersensibles a

los efectos de los fármacos simpaticomiméticos. Nerviosismo, excitabilidad, inquietud, hipertermia, mareos, debilidad e insomnio pueden ocurrir. Dolor de cabeza y somnolencia han sido reportados.

Pseudoefedrina puede aumentar la irritabilidad del músculo 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 procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

El uso concomitante de pseudoefedrina y los inhibidores de la mono amino oxidasa está contraindicado. Deben transcurrir 14 días entre la suspensión del tratamiento con un inhibidor de la mono amino oxidasa y el inicio de la terapia con pseudoefedrina. El uso concomitante de pseudoefedrina con inhibidores de la mono amino oxidasa

conduce a una mayor actividad simpática, dando lugar a una grave hipertensión.

La administración concomitante de dihidroergotamina con pseudoefedrina puede provocar elevación de la presión arterial, por tanto no se recomienda su administración conjunta.

La administración de pseudoefedrina puede alterar el efecto hipotensor de guanetidina o metildopa; pudiendo producirse la pérdida del control en la presión arterial.

## Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: calambres, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y convulsiones.

### Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis incluye la determinación de la magnitud de la ingestión, la clasificación del riesgo, y las medidas a tomar para reducir la morbilidad y la mortalidad.

Si el medicamento ha sido ingerido recientemente, la administración de carbón activado puede reducir la absorción de paracetamol (administrar tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de 1 hora de la ingestión). El tratamiento de la sobredosis incluye la instauración de las medidas generales de apoyo fisiológico, el control de la respiración y manejo hídrico y electrolítico.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# UNDERAN

Antiséptico uso externo



## Descripción:

UNDERAN contiene mupirocina, un antiséptico de uso externo

## Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene:  
Mupirocina 2g (2%)  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Pomo con 15 g de ungüento dérmico

## Propiedades Farmacológicas:

Mupirocina es una entidad química única, producida por fermentación del microorganismo *Pseudomona fluorescens*. Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se sabe que mupirocina inhibe la síntesis proteica bacteriana mediante la unión reversible y específica a la isoleucil transfer-ARN sintetasa bacteriana.

Este mecanismo de acción hace que mupirocina no muestre resistencia cruzada con cloranfenicol, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina, lincomicina, metilicina, neomicina, penicilina, estreptomina y tetraciclina.

UNDERAN es bacteriostático a bajas concentraciones, aunque usualmente es bactericida cuando se utiliza en la piel a altas concentraciones.

Mupirocina es un agente antimicrobiano que inhibe principalmente el crecimiento de bacterias gram positivo, tales como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus saprophyticus*, incluyendo cepas resistentes a la metilicina y cepas productoras de betalactamasa. Mupirocina es activo contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* beta hemolítico grupo A (incluyendo *S. pyogenes*), *Streptococcus* grupo B (incluyendo *S. agalactiae*), *Streptococcus* grupo C y G y *Streptococcus viridans*.

La absorción sistémica de UNDERAN? siguiente a una aplicación tópica en piel intacta, es mínima y no parece ser apreciable. La aplicación de la droga en pieles traumatizadas o dañadas, puede llevar a penetración en las capas internas de la piel con posible paso a la circulación sistémica. Estudios in vitro indican que mupirocina es lentamente metabolizado en la piel a un metabolito inactivo, el ácido mónico.

## Indicaciones:

UNDERAN está indicado para el tratamiento tópico de infecciones de la piel debidas a patógenos susceptibles: impétigo causado por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), ectima, piodermias, foliculitis, eczema sobreinfectado, furunculosis, epidermólisis bulosa, dermatosis sobreinfectadas y lesiones traumáticas infectadas, quemaduras.

Puede ser usado profilácticamente para prevenir infecciones bacterianas y sanar más rápido una herida. Alternativa para tratar la celulitis estreptocócica perianal.

## Posología y Administración:

UNDERAN ungüento debe ser aplicado en pequeña cantidad tres veces al día sobre el área afectada. Puede usarse alguna gasa estéril para cubrir el área tratada si así se desea.

## Contraindicaciones:

UNDERAN está contraindicado en individuos con historia conocida de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

UNDERAN ungüento no está indicado para uso oftálmico, ni intranasal.

## Reacciones Adversas:

UNDERAN es por lo general muy bien tolerado. Ocasionalmente puede presentarse prurito, ardor, eritema o resequedad local y raros reportes de sensibilización cutánea.

## Precauciones y Advertencias:

Cuando el ungüento es usado en la cara, debe evitarse el contacto con los ojos. Con el uso tópico prolongado de mupirocina se puede producir crecimiento de organismos no susceptibles, incluido hongos con la consiguiente superinfección. Discontinuar en caso de irritación o sensibilización.

No ha sido establecida la seguridad en el embarazo, por lo tanto, utilizar con precaución en la mujer embarazada. Pese a no haberse reportado el paso de mupirocina a la leche, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Cualquier ungüento remanente al final del tratamiento, debe desecharse.

No puede ser aplicado en heridas o quemaduras extensamente expuestas debido a la potencial absorción de polietilenglicol.

## Interacciones:

No se han descrito.

## Sobredosificación:

No se ha descrito.



## Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 25°C.

# VALAX D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografía:

Ficha Técnica de producto Valsartán/Hidroclorotiazida, AEMS publicado en Abril del 2015 en su página web [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

## Descripcion:

VALAX D contiene valsartan e hidroclorotiazida, un antihipertensivo antagonista de la angiotensina II más un diurético.

## Composición:

Cada comprimido recubierto de Valax D 80/12,5 contiene:

Valsartán 80 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Valax D 160/12,5 contiene:

Valsartán 160 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Valax D 160/25 contiene:

Valsartán 160 mg

Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Valax D 320/25 contiene:

Valsartán 320 mg

Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Valax D 80/12,5: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Valax D 160/12,5: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Valax D 160/25: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Valax D 320/25: Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II con diuréticos, valsartán y diuréticos; código ATC: C09DA03.

VALAX D es una combinación de valsartán, un antagonista específico del receptor de angiotensina II (ARA II) e hidroclorotiazida, un diurético.

### MECANISMO DE ACCIÓN

#### Valsartán

Es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán pueden estimular al receptor AT<sub>2</sub> que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quinasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $P < 0,05$ ) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ( $P < 0,05$ ).

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2-4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

#### Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na<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. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida

(12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg).

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Valsartán/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

### Absorción

#### - Valsartán

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

#### - Hidroclorotiazida

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida ( $t_{m\acute{a}x}$  de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si existe, tiene una importancia clínica mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

### Distribución

#### - Valsartán

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

#### - Hidroclorotiazida

El volumen aparente de distribución es de 4-8 L/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

### Metabolismo

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidróxi en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

### Excreción

#### - Valsartán

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ( $t_{1/2} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 L/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

#### - Hidroclorotiazida

Se elimina predominantemente como producto inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de entre 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida a dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

**Pacientes de edad avanzada:** Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica de valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha demostrado tener importancia clínica.

Los limitados datos disponibles sugieren que la eliminación de hidroclorotiazida disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como en ancianos hipertensos, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

**Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina de 30–70 mL/min. No se dispone de datos sobre la administración de la combinación valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que hidroclorotiazida sí.

En presencia de insuficiencia renal, el pico medio de los niveles en plasma y los valores de AUC de hidroclorotiazida se ven aumentados y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado una AUC de hidroclorotiazida 3 veces superior. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado una AUC 8 veces mayor. La hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** En un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado aumentar aproximadamente al doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave. La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de hidroclorotiazida.

## Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con monoterapia.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

**Dosis usual:** La dosis recomendada de VALAX®-D es de un comprimido recubierto una vez al día.

Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, se debe realizar el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas. Cuando se considere clínicamente adecuado se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o con hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.

El efecto antihipertensivo es claramente apreciable luego de 2 semanas. En la mayoría de los pacientes los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar 4-8 semanas de tratamiento para alcanzar el máximo efecto del medicamento.

VALAX®-D se puede tomar con o sin alimentos y se debe administrar con agua.

**Dosificación en Insuficiencia renal:**

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina  $\geq 30$  mL/min). Debido al componente hidroclorotiazida, VALAX®-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) y anuria.

**Dosificación en Insuficiencia hepática:**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

No se requiere ajuste de la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido al componente valsartán, VALAX®-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con cirrosis biliar y colestasis.

Dosificación en Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada.

Dosificación en Pacientes pediátricos:

No se recomienda la administración de VALAX®-D a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo etario.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y Lactancia.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- El uso concomitante de VALAX®-D con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## Carcinogenesis:

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartán - hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos tíjes en estudios de hasta seis meses de duración. No surgieron hallazgos que excluyeran su uso a dosis terapéuticas en el hombre.

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos tíjes que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos tíjes), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m<sup>2</sup>. En monos tíjes, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación valsartán – hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos tíjes). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m<sup>2</sup>. En monos tíjes, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos tíjes, se observó daño en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día).

La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en monos tíjes). Estas dosis en monos tíjes representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m<sup>2</sup>. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos consideran una dosis

oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartán (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

La combinación valsartán - hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis, puesto que no existe evidencia de interacción entre las dos sustancias. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartán e hidroclorotiazida y no mostraron evidencia de mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis.

En ratas, unas dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). Hallazgos similares se observaron con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

## Reacciones Adversas:

A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con valsartán más hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/ hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas al medicamento debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas al medicamento:

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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).

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida:

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: deshidratación

- Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: mareo

Poco frecuentes: parestesia

Frecuencia no conocida: síncope

- Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa

- Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus

- Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Frecuencia no conocida: edema pulmonar de origen no cardiogénico

- Trastornos gastrointestinales

Muy raras: diarrea

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia

Muy raras: artralgia

- Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: deterioro de la función renal

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga

- Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia

Información adicional sobre los componentes por separado:

Las reacciones adversas previamente notificadas con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales de VALAX®-D, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el período postcomercialización.

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia

- Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: aumento de los niveles séricos de potasio, hiponatremia

- Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

- Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: vasculitis

- Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: dolor abdominal

- Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: elevación de los valores de la función hepática

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito

- Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal

Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con VALAX®-D. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo hidroclorotiazida:



- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia, a veces con púrpura

Muy raras: agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea

Frecuencia no conocida: anemia aplásica

- Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre (principalmente a dosis altas)

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia

Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, glicosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético

Muy raras: alcalosis hipoclorémica

- Trastornos psiquiátricos

Raras: depresión, alteraciones del sueño

- Trastornos del sistema nervioso

Raras: dolor de cabeza, mareos, parestesia

- Trastornos oculares

Raras: deterioro visual

Frecuencia no conocida: glaucoma de ángulo cerrado agudo

- Trastornos cardíacos

Raras: arritmias cardíacas

- Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión postural

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos

Raras: estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea

Muy raras: pancreatitis

- Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis intrahepática o ictericia

- Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: disfunción renal, insuficiencia renal aguda

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción cutánea

Raras: fotosensibilización

Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo

Frecuencia no conocida: eritema multiforme

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: pirexia, astenia

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: espasmo muscular

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: impotencia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50000$  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 CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ( $\geq 25000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\geq 100000$  mg).

## Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos:

Valsartán: No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (p.ej., heparina). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida: Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto al miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal. No se ha establecido el uso de VALAX®-D en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica.

Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de VALAX®-D también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. VALAX®-D no debe utilizarse en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, VALAX®-D debe utilizarse con precaución.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

**Estenosis de la arteria renal:** VALAX®-D no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en pacientes con un único riñón, puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

**Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con VALAX®-D, ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

**Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:** Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando VALAX®-D se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

**Trasplante renal:** Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida en pacientes recientemente transplantados de riñón.

**Fotosensibilidad:** Con los diuréticos tiazídicos se han notificado reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el medicamento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

**Antecedentes de angioedema:** En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de VALAX®-D debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y VALAX®-D no debe volver a administrarse en estos pacientes.

**Lupus eritematoso sistémico:** Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

**Otras alteraciones metabólicas:** Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas se debe discontinuar antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

**General:** Se deberá tener precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

**Glaucoma de ángulo cerrado agudo:** La hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrática que resulta en una miopía aguda transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA

mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

**Cáncer de piel no-melanoma:** Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

No se han realizado estudios de los efectos de VALAX®-D sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:**

Como todos los fármacos que actúan directamente en el SRAA, VALAX®-D no se debe emplear durante el embarazo.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

**Lactancia:**

No existe información relativa a la utilización de valsartán durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna, por lo tanto, se recomienda no administrar VALAX®-D durante este período. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el período de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

## Interacciones:

**Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida:**

**Uso concomitante no recomendado:**

**Litio**

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con VALAX®-D. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

**Uso concomitante que requiere precaución:**

**Otros agentes antihipertensivos**

VALAX®-D puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p.ej., guanetidina, metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, ARAII, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio

e inhibidores de la recaptación de dopamina).

Aminas presoras (p.ej., noradrenalina, adrenalina): posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos: los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de VALAX®-D y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Interacciones relacionadas con valsartán:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAll, inhibidores de la ECA o aliskirén. Estudios han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio. Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Transportadores:

Datos de estudios in vitro indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p.ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p.ej., ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

No interacción:

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas de valsartán con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida. Digoxina e indometacina pueden interaccionar con el componente hidroclorotiazida de VALAX®-D.

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos que afectan los niveles séricos de potasio

El efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida se puede ver aumentado con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados.

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos se han de prescribir con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán.

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes:

Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes, en particular con antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y con algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio

El efecto hiponatremico de los diuréticos se podría ver intensificado con la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como reacciones adversas, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

#### Sales de calcio y vitamina D:

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de diuréticos del tipo de las tiazidas con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes predispuestos a sufrir hipercalcemias (p.ej., hiperparatiroidismo, tumores o procesos mediados por la vitamina D) incrementando la reabsorción tubular de calcio.

#### Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina):

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

#### Betabloqueantes y diazóxido:

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

#### Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

#### Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica:

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (p.ej., atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se prevé que medicamentos procinéticos como la cisaprida puedan disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas.

#### Amantadina:

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

#### Resinas de intercambio iónico:

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye con colestiramina y colestipol. Esto podría llevar a un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, espaciando las dosis de hidroclorotiazida y resinas, administrando la hidroclorotiazida como mínimo 4 horas antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de resinas, potencialmente se podría minimizar esta interacción.

Agentes citotóxicos: las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

#### Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p.ej., tubocurarina):

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculoesqueléticos, tales como los derivados del curare.

#### Ciclosporina:

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

#### Alcohol, barbitúricos o narcóticos:

La administración concomitante de los diuréticos tiazídicos con sustancias que disminuyen también la presión arterial (p.ej., reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático o con una actividad de vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión postural.

#### Metildopa:

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e hidroclorotiazida.

Contrastes yodados:

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas del producto yodado. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

## Sobredosificación:

Síntomas:

La sobredosis con valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar una disminución en el nivel de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento:

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no se puede eliminar por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

## Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener lejos del alcance de los niños

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

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

No repita el tratamiento sin indicación médica

No recomiende este medicamento a otra persona

# VALAXAM

**Antihipertensivo**



## 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 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 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 titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

## Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Valaxam® está indicado en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

## Posología y Administración:

Posología

La dosis recomendada de Valaxam® es un comprimido al día.

Valaxam® 80 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.

Valaxam® 160 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.

Valaxam® 160 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con Valaxam® 5 mg/160 mg.

Valaxam® 320 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.

Valaxam® 320 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.

Valaxam® puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipino en comprimidos/cápsulas separados a Valaxam® que contenga la misma dosis de los componentes.

Insuficiencia renal:

No hay datos clínicos disponibles en insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

#### Insuficiencia hepática:

Valaxam® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

#### Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valaxam® en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración:

Vía oral. Se recomienda tomar Valaxam® con un poco de agua.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Valaxam® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 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, Hiperonatremia.

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 (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, 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 ARaII, inhibidores de la ECA o aliskireno:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARaII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Otros:

No se han hallado interacciones 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.

# VITAYDE-C

Suplemento de vitaminas



## Descripción:

VITAYDE-C es un suplemento de vitaminas A, D y C

## Composición:

Cada ml de solución oral para gotas contiene:

Vitamina A 5000 U.I.

Vitamina C 75 mg

Vitamina D 1000 U.I.

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Frasco gotario de vidrio ámbar con 30 ml

## Propiedades Farmacológicas:

La asociación de vitaminas A, D y C está destinada a prevenir enfermedades del niño y lactante que se podrían producir por estados carenciales de éstas.

La vitamina A es esencial para el funcionamiento normal de la retina. Interviene en el crecimiento de los huesos, función testicular y ovárica, desarrollo del embrión y regulación del crecimiento y diferenciación de tejidos epiteliales.

La vitamina D, en tanto, favorece la absorción y utilización de calcio y fosfato para la calcificación normal del hueso.

El ácido ascórbico es necesario para la formación de colágeno y reparación de tejidos corporales. Interviene en el metabolismo de la fenilalanina, tirosina, ácido fólico y hierro, en la utilización de los hidratos de carbono, en la síntesis de lípidos y proteínas y en la conservación de la integridad de los vasos sanguíneos.

## Indicaciones:

Prevención y tratamiento de estados carenciales de vitamina A, C y D en lactantes y niños pequeños.



## Posología y Administración:

Administración oral, según prescripción médica.

Dosis usual: 5-10 gotas diarias.

Las gotas pueden mezclarse con agua, jugo de frutas o cualquier alimento líquido o semilíquido.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos.

Insuficiencia renal aguda.

Hipercalcemia.

## Reacciones Adversas:

En casos aislados se puede producir constipación, náuseas o vómitos, sequedad de la boca, cefalea y sabor metálico. En general estos síntomas se presentan con dosis altas.

## Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado de dosis elevadas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario.

## Interacciones:

No se han descrito interacciones con las dosis usuales de estas vitaminas.

## Sobredosificación:

La ingestión en altas dosis puede producir un síndrome hipercalcémico o intoxicación con calcio, precipitación de cálculos renales, hemorragia gingival, somnolencia, cefalea, irritabilidad, vómitos.

El tratamiento debe ser tendiente a instaurar una terapia sintomática y controlar signos vitales.

## Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C, protegido de la luz.

No refrigerar.

# ZOMEL

Antiulceroso



## Bibliografía:

Fabricado por Jubilant Generics Ltd., Village Sikandarpur Bhainswal, Roorkee-Dehradun Highway, Bhagwanpur, Roorkee, District-Haridwar, Uttarakhand 247661, India.

Importado y distribuido por Laboratorios Saval S.A. ubicado en Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4600, Renca, Santiago, Chile.

Bibliografía:

Ficha técnica producto Esomeprazol comprimidos con recubrimiento entérico, publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), revisado con fecha, mayo del 2017 [en línea] < [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63436/FT\\_63436.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63436/FT_63436.pdf) > [consulta: 27/07/2020].

## Descripción:

ZOMEL contiene esomeprazol un agente antisecretor gástrico, antiulceroso.

## Composición:

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Esomeprazol (como sal magnésica) 20 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Esomeprazol (como sal magnésica) 40 mg

Excipientes c.s.

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

## Presentaciones:

Zomel 20 mg: Envase con 30 comprimidos con recubrimiento entérico

Zomel 40 mg: Envase con 30 comprimidos con recubrimiento entérico

## Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, inhibidores de la bomba de protones.

Esomeprazol es el isómero-S de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar.

#### Mecanismo de acción:

Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima  $H^+ K^+-ATPasa$  (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

#### Efectos farmacodinámicos:

Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto se produce en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la secreción ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina, determinada a las 6-7 horas de la administración en el quinto día, disminuye en un 90%.

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se mantiene por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue del 76%, 54% y 24%, respectivamente, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Empleando el AUC como parámetro subrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

La curación de la esofagitis por reflujo con 40 mg de esomeprazol se produce en aproximadamente el 78% de pacientes tras cuatro semanas, y en el 93% después de ocho semanas.

Un tratamiento de una semana con 20 mg de esomeprazol dos veces al día y los antibióticos apropiados, consigue la erradicación de *H. pylori* con éxito en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Tras el tratamiento de erradicación durante una semana, no es necesaria la monoterapia posterior con fármacos antiseoretos para la cicatrización efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

Durante el tratamiento con antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado, tanto en niños como en adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antiseoretos, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias gástricas habitualmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por *Clostridium difficile*.

#### Propiedades farmacocinéticas:

##### Absorción:

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico. La conversión in vivo al isómero-R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente.

La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque esto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

##### Distribución:

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio en sujetos sanos es aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.

##### Metabolismo o Biotransformación:

Esomeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte del

metabolismo de esomeprazol depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxí y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

#### Eliminación:

Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos metabolizadores rápidos, con un enzima CYP2C19 funcional.

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 L/h tras una dosis única y de aproximadamente 9 L/h tras la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente de 1,3 horas tras la administración repetida una vez al día. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

Los principales metabolitos de esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto, en las heces. En la orina se encuentra menos del 1% del fármaco original.

#### Linealidad/ No linealidad:

Se ha estudiado la farmacocinética de esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y más acusado en el AUC que el proporcional a la dosis tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por una inhibición del enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Metabolizadores lentos:

Aproximadamente el  $2,9 \pm 1,5\%$  de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

##### Género:

Tras una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% mayor en mujeres que en varones. No se ha observado diferencia entre sexos tras la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

##### Insuficiencia hepática:

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada puede alterarse. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática severa, originando una duplicación del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

##### Insuficiencia renal:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con función renal disminuida. El riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, por lo que no se espera que el metabolismo de esomeprazol sufra cambios en pacientes con alteración de la función renal.

##### Pacientes de edad avanzada:

El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos de edad avanzada (71-80 años de edad).

##### Población pediátrica:

###### Adolescentes 12-18 años:

Tras la administración de dosis repetidas de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco ( $t_{max}$ ) en sujetos de 12 a 18 años fueron similares a los obtenidos en adultos con ambas dosis de esomeprazol.

#### Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero que sí se vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico, fueron las siguientes: Los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

## Indicaciones:

Zomel contiene un medicamento llamado esomeprazol que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inhibidores de la bomba de protones”. Estos funcionan reduciendo la cantidad de ácido que produce el estómago.

Zomel se utiliza para el tratamiento de los siguientes trastornos:

Enfermedad por reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva
- Tratamiento preventivo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- Uso en adolescentes desde los 12 años en el tratamiento a corto plazo del reflujo gastroesofágico.

En pacientes que necesitan de un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

- Indicado para reducir la incidencia de úlceras gástricas asociadas a terapia continua con AINEs en pacientes mayores de 18 años en riesgo de desarrollar úlceras gástricas. Se consideran pacientes en riesgo a mayores de 60 años y/o con antecedentes documentados de úlcera gástrica

Para pacientes que necesitan de tratamiento continuo con aspirina en dosis bajas (75-325 mg):

- Prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja en pacientes en riesgo.

A continuación del tratamiento con Esomeprazol IV para la mantención de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas y duodenales.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter pylori* y para:

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori* y
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas asociadas con *Helicobacter pylori*.

## Posología y Administración:

Los comprimidos con recubrimiento entérico deben deglutirse enteros con un poco de líquido. No deben ser masticados o molidos.

Posología:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de las esofagitis erosivas por reflujo: – 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.
- Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada: 20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras cuatro semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes en riesgo tratados con AINEs no se recomienda utilizar el tratamiento basado en las necesidades para seguir controlando los síntomas.

Adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

Pacientes que necesiten de un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):  
Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINEs es de Zomel 20 ó 40 mg una vez al día durante 4 a 8 semanas.

La dosis usual para la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo es de Zomel 20 ó 40 mg una vez al día.

Pacientes que necesitan de tratamiento continuo con aspirina en dosis baja (75-325 mg):  
Prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja, en pacientes en riesgo: 20 mg o 40 una vez al día.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y para:

- Cicatrización de úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.
- Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori* 20 mg de Esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de Claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Mantenimiento de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales a continuación del tratamiento con Esomeprazol intravenoso:  
40 mg una vez al día durante 4 semanas. El periodo del tratamiento oral deberá estar precedido por la terapia de supresión del ácido con esomeprazol intravenoso 80 mg administrado como una perfusión en bolo durante 30 minutos seguido de una perfusión intravenosa continua de 8 mg/h administrado durante 3 días.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución.

##### Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de Zomel.

##### Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes entre los 12 y los 17 años de edad: solo en la indicación para el tratamiento a corto plazo del reflujo gastro-esofágico, la dosis recomendada es de 20 o 40 mg una vez al día.

Adolescentes de menos de 12 años de edad: No hay estudios que puedan garantizar la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años

#### Forma de administración:

Los comprimidos deberán tragarse enteros con la ayuda de líquido. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados. Para pacientes con dificultades para tragar, los comprimidos pueden también dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Remover hasta que los comprimidos se disgreguen y beber el líquido con los pellets inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse.

Para pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden dispersarse en agua sin gas y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante que se compruebe cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y de la sonda seleccionadas.

Zomel puede administrarse con alimentos o sin alimentos.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes.  
Esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir

# Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas:  
Se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a <1/100); raras (> 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Muy raras
	Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatraemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia; hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcaemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos de sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Raras	Broncoespasmo
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Colitis microscópica
	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos hepatobiliares	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo
	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral
	Raras	Artralgia, mialgia

	Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>		
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Debilidad muscular
	Muy raras	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.
	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

## Precauciones y Advertencias:

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con Zomel puede enmascarar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

### Utilización a largo plazo:

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular.

### Tratamiento a demanda:

Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia.

### Erradicación de *Helicobacter pylori*:

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre fármacos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

### Infecciones gastrointestinales:

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

### Absorción de la vitamina B12:

Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. En el tratamiento a largo plazo, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12.

### Hipomagnesemia:

Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden tener lugar manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y podrían pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del IBP.

En pacientes para los que se espera que estén en tratamiento prolongado o para aquellos que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), el profesional sanitario deberá valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

### Riesgo de fractura:

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los estudios



observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fracturas entre un 10-40%. Parte de este aumento podría ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberán recibir tratamiento de acuerdo a las guías clínicas en vigor y deberán asegurarse una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS):

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Nexium. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

#### Combinación con otros medicamentos:

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir. Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel. Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol.

#### Sacarosa:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa ó galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

#### Interferencia con pruebas de laboratorio:

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Zomel sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado reacciones adversas con el medicamento referente tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras). Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

## Embarazo y Lactancia:

#### Embarazo:

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con el medicamento referente son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

#### Lactancia:

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente sobre los

efectos de esomeprazol en recién nacidos/niños. Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad:

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad.

## Interacciones:

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos.

#### Inhibidores de la Proteasa:

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP 2C19.

Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub>). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

#### Metotrexato:

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con IBPs. Se debe considerar una retirada temporal de esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

#### Tacrolimus:

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrolimus.

#### Medicamentos con absorción pH-dependiente:

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado de la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

#### Medicamentos metabolizados por CYP2C19:

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

#### Diazepam:

La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19.

#### Fenitoína:

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol.

#### Voriconazol:

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C<sub>max</sub> y la AUC del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

#### Cilostazol:

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

#### Cisaprida:

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

#### Warfarina:

En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

#### Clopidogrel:

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).

En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en relación a los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

#### Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante:

##### Amoxicilina y quinidina:

Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib:

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol:

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4:

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4

Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) puede conducir a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica:

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

## Sobredosificación:

No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

## Almacenaje:

Mantener fuera del alcance de los niños, mantener en su envase original, Almacenar a no más de 25°C.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MEDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA