VADEMÉCUM
SAVAL

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

www.**saval**corp.com

SAVAL

Siempre junto a ti

Vademecum SAVAL

Indice de productos

ACTAN CD
ALEXIA / ALEXIA FORTE
BLOX
BLOX-D
BRIMOF
BRONCATOX
BUXON
CIPROVAL OFTÁLMICO
CIPROVAL ÓTICO
CLAVINEX DUO CD
CLONEX CD
DUALTEN
EUROCOR
EUROCOR AM
EUROCOR D
EVOCAZ CD
FIBROTINA LIDOSE
HIALOF HIDRA
KEVAL
LATOF
LATOF-T
LEOVAL
LEOVAL INYECTABLE
LEOVAL SOLUCION
LUDIUM 20 MG
LUDIUM 5 MG
LUKANEX
MOXAVAL
MOXOF
MUXELIX
NICODROPS
NICOTEARS GEL
NOVOTEARS
OBEXOL
OFTAFILM
OFTAFILM SP
OFTALER
OFTALER FORTE
OFTAVITA
OFTOL / OFTOL FORTE
OFTOL PLUS
OLOF
PERTIUM
RINOVAL
RUX
SOMNO
SOMNO XR
TELLMI
TELLMI D
TIOF
TIOF MAX
TIOF PLUS
TRAVOF SP
TREX / TREX FORTE
VALAX
VALAXAM
VALAXAM D
XOLOF-D
ZIVAL

ACTAN CD

Antidepresivo

Bibliografia:

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

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

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

Descripcion:

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

Composición:

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

Presentaciones:

Actan CD: Estuche con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Metabolismo o Biotransformación:
Fluoxetina tiene un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima generalmente se alcanza de las 6 a las 8 horas después de la administración. Fluoxetina se metaboliza ampliamente por la enzima polimórfica CYP2D6. Fluoxetina se metaboliza fundamentalmente por el

hígado a su metabolito activo, norfluoxetina (demetilfluoxetina) mediante desmetilación.

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

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Para administración oral.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.

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

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

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

Carcinogenesis:

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

Aparato urogenital: Retención urinaria, polaquiuria.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

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

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: (ver Contraindicaciones).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

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

ALEXIA / ALEXIA FORTE

Antihistamínico

Descripcion:

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

Composición:

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

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

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

Fexofenadina, es un antihistamínico con actividad selectiva por el receptor H1. Ambos enantiómeros de

fexofenadina muestran efectos antihistamínicos aproximadamente equipotentes. Los estudios de distribución en ratas indicaron que fexofenadina no cruza la barrera hematoencefálica.

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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

La administración de una dosis de 15 mg de fexofenadina a pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad y una dosis de 30 mg en sujetos pediátricos de 2 a 11 años de edad produjeron exposiciones comparables a las observadas con la dosis de 60 mg administrada en adultos.

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía : Oral
Dosificación adultos:

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

Contraindicaciones:

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

Carcinogenesis:

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

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

enrojecimiento, prurito y erupciones cutáneas).

(*) Sólo en adultos.

Precauciones y Advertencias:

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

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

BLOX

Antihipertensivo

Descripcion:

BLOX contiene candesartan, un antihipertensivo, bloqueador selectivo del receptor AT1

Composición:

Cada comprimido de BLOX contiene:
Candesartan cilexetil 8 mg
Excipientes c.s

Candesartan cilexetil 16 mg
Excipientes c.s

Candesartan cilexetil 32 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

Blox 8 mg: Envase con 30 comprimidos
Blox 16 mg: Envase con 30 comprimidos
Blox 32 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Candesartan es una prodroga adecuada para ser administrada por vía oral. Es rápidamente convertido a droga activa, por la hidrólisis del éster de Candesartan, durante la absorción desde el tracto gastrointestinal.

Candesartan no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por la cual se convierte angiotensina I a angiotensina II y degrada a bradiquinina. No afecta a la ECA y no hay potenciación de bradiquinina o sustancia P. Es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II sean asociados a tos. Candesartan no se une o no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos como importantes en la regulación cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión, Candesartan es dosis-dependiente, y provoca reducción duradera de la presión sanguínea arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, mientras que la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la potencia cardíaca no son afectadas. No hay signos de primeras dosis que causen hipotensión seria o exagerada o de efecto rebote después de cesar el tratamiento.

Candesartan es efectivo en todos los grados de hipertensión. Después de administrar una sóla dosis, el comienzo del efecto antihipertensivo ocurre generalmente dentro de las 2 a 4 horas después de la administración. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea es generalmente

obtenida dentro de 4 semanas, y es sostenido durante todo el tratamiento. Este provee de efectiva reducción de la presión sanguínea durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Para aumentar la eficacia, Candesartan puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otras drogas antihipertensivas, así como diuréticos tiazídicos y antagonistas de calcio.

En algunos estudios comparativos se ha encontrado que candesartan en dosis diaria única de 16 mg, podría tener una potencia levemente superior a Losartan en dosis única de 50 mg, en cuadros de la hipertensión leve a moderada.

Candesartan es similarmente efectivo en todos los pacientes sin tener en cuenta la edad y el sexo.

Los efectos hemodinámicas renales con Candesartan fueron favorables. Este incrementa el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración fue reducida. Candesartan no provoca efectos adversos sobre la glucosa sanguínea o el perfil lipídico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Si bien el mecanismo de acción aún se desconoce, Candesartán pertenece a la clase de antagonistas específicos no-peptídicos del receptor de angiotensina II del sub-tipo AT1 con unión estrecha y lenta disociación desde el receptor. No presenta actividad agonista por el receptor.

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción.
Luego de la administración oral, Candesartan Cilexetilo es convertido a la droga activa Candesartan. La biodisponibilidad absoluta promedio de Candesartan es aproximadamente ~~15%~~ 40% después de la administración oral de Candesartan. El peak de la concentración sérica promedio (Cmáx) es alcanzada a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral.

Las concentraciones séricas de Candesartan aumenta linealmente con el incremento de la dosis en el rango terapéutico. En relación al sexo, no se ha observado diferencias en la farmacocinética de Candesartan. El área bajo la curva de Candesartan no es significativamente afectada por las comidas.

Distribución
Candesartan posee una unión a proteínas plasmáticas de más del 99%, principalmente a la albumina. El volumen de distribución de Candesartan es 0,1~~3~~ L/Kg.

Metabolismo y eliminación
Candesartan es principalmente eliminado sin cambios a través de la vía urinaria y bilis, y solamente una menos extensión es eliminada por metabolismo hepático. La vida media terminal de Candesartan es aproximadamente 9 horas. No hay acumulación luego de dosis múltiples.

El clearance plasmático total de Candesartan es alrededor de 0,37 mL/min/Kg, con un clearance renal de alrededor de 0,19 mL/min/Kg. Luego de una dosis oral de Candesartan Cilexetilo-C^{14}, cerca de 30% y 70% de la radioactividad es recuperada en la orina y heces, respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales
En el paciente mayor de edad (sobre 65 años) tanto la Cmáx y el área bajo la curva (AUC) de Candesartan se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jovenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartan en pacientes jovenes y ancianos, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en el paciente mayor de edad.

En pacientes con suave a moderado daño de la función hepática no se ha observado cambios en la farmacocinética de Candesartan.

Datos de seguridad preclínica
Una variedad de estudios de seguridad preclínica en varias especies, suponen efectos farmacológicos exagerados, debido a la modificación de la homeostasis del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La incidencia y severidad de los efectos inducidos fueron relacionados con la dosis y el tiempo y han mostrado ser

reversibles en animales adultos. Fetotoxicidad ha sido observada al término del embarazo.

Indicaciones:

Esta indicado para:
Tratamiento de la hipertensión.
Tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección menor o igual a 40%), en complemento de inhibidores de la ECA o en caso de intolerancia a esta clase de medicamentos.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

Insuficiencia cardíaca:
La dosis inicial es 4 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 32 mg una vez al día, que se consigue aumentando al doble la dosis cada dos semanas, según la tolerancia del paciente hacia el medicamento.

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Candesartan puede coadminstrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tales como inhibidores de la ECA, bloquedores beta, diuréticos y digitálicos o combinaciones de estos medicamentos.

Hipertensión:
La dosis de mantención recomendada de Candesartan es de 8 mg ó 16 mg una vez al día.

El efecto antihipertensivo máximo es obtenido dentro de las 4 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los pacientes que comienzan con 8 mg y requieren de una reducción mayor de la presión sanguínea, una dosis de 16 o 32 mg es recomendada.

Una dosis inicial de 16 mg y 32 mg es también bien tolerada.

En pacientes con reducción poco óptima de la presión sanguínea, se recomienda administrar concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:
En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal de carácter muy grave o terminal (Clcreatinina < 15 ml/min.

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:
En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta. Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Terapia concomitante:
Candesartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Uso en niños:
La seguridad y eficacia de Candesartan en los niños no ha sido establecida.

Uso en el anciano:
No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el paciente anciano.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a candesartan o a cualquier otro componente de la fórmula.
No administrar en embarazo
No administrar durante la lactancia

Carcinogenesis:

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

Reacciones Adversas:

Candesartan fue bien tolerado en estudios clínicos, donde se muestra un perfil de los eventos adversos comparados con los del placebo. Generalmente los efectos adversos fueron suaves y transitorios.

La incidencia global de los efectos adversos muestran que no existe relación con la dosis, edad o sexo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar con Candesartan Cilexetilo (2,4%) y el placebo (2,6%).

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia (≥ = al 1%) fueron dolor de cabeza, ruborización e hipotensión en pacientes inducidos a anestesia general y /o con insuficiencia cardiaca congestiva, también se han reportado infecciones del tracto respiratorio alto, faringitis, rinitis, dolor de espalda, fatiga, altralgia y mareos. La relación causal de estos efectos adversos no ha sido establecida.

Otros efectos adversos asociados a la administración de candesartán, con una incidencia menor al 1% son: taquicardia, palpitaciones, hiperhidrosis, prurito urticaria, hiperglicemia, hiperuricemia, dispepsia, gastroenteritis, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, disnea, parestesia, vértigo, ansiedad, depresión y mialgia.

Otros eventos adversos raros reportados tras la administración de candesartán son hiperkalemia, nausea, vómito, dolor abdominal, colestasis, ictericia, rabdomiolisis, nefritis, hematuria, nefrotoxicidad, angioedema.

Resultados de laboratorio:
En general, no se ha observado que Candesartán produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Incrementos en S-ALAT (S-GPT) fueron reportados como eventos adversos ligeramente más frecuentes con Candesartan que con placebo.

Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando Candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Precauciones y Advertencias:

Precaución al administrar a pacientes geriátricos de 75 años o mayores con insuficiencia cardiaca, debido a que en ellos se aumenta la posibilidad de tener una respuesta más sensible a la terapia. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y / o hipotensión puede ocurrir un aumento de la creatinina sérica al iniciar la terapia o durante el tratamiento. Pacientes con estenosis de la arteria renal, unilateral o bilateral, pueden experimentar un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN), eventos que ya han sido reportados.

Pacientes con insuficiencia hepática, moderada; poseen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad de candesartan. Pacientes que se van a someter a una cirugía mayor o van a ser anestesiados, poseen un mayor riesgo de desarrollar hipotensión. Pacientes con depleción de sal y / o de volumen presentan mayor riesgo de hipotensión

La administración a pacientes con insuficiencia renal, oliguria, azotemia progresiva y / o debe realizarse con precaución, ya que la terapia con candesartan podría precipitar insuficiencia renal aguda o empeoramiento de esta.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartan, se puede producir hiperkalemia, especialmente cuando, de forma concomitante, se administra con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona.

Depleción del volumen intravascular
La adición de 8 mg o más de Candesartan a pacientes pretratados con 12,5 mg de hidroclorotiazida fue bien tolerado, la administración concomitante de 25 mg o más de hidroclorotiazida con 16 mg de Candesartan por 8 semanas también fue bien tolerado. Sin embargo, en pacientes con severa depleción del volumen intravascular (así como los que reciben altas dosis de diuréticos) puede ocurrir hipotensión sintomática, como se describe para otros agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, esta condición podría ser corregida antes de administrar Candesartan, o se puede considerar la dosis inicial más baja de 4 mg.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Cuando se usa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, candesartán se debe suspender lo más pronto posible.

Lactancia: No se conoce si Candesartan es excretado en la leche humana. Sin embargo, Candesartan es excretado en la leche de ratas. Por los potenciales efectos secundarios sobre el infante, la lactancia debería ser discontinuada si el uso de Candesartan es considerado esencial.

Interacciones:

El uso concomitante de un AINE con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) pueden disminuir el efecto antihipertensivo del ARA II. También puede haber un mayor riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con depleción de volumen. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos agentes se utilizan de forma concomitante.

En teoría, la yohimbina puede contrarrestar directamente el efecto hipotensor de los antagonistas de la angiotensina II, resultando un inadecuado control de la presión arterial en pacientes hipertensos.

La hierba Ma Huang (efedra) puede disminuir la eficacia de diversos medicamentos antihipertensivos, incluyendo los antagonista del receptor de angiotensina II.

Existen pruebas en las que los antagonistas del receptor de angiotensina II, puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas de litio, lo que a veces puede resultar en una toxicidad por litio.

Sobredosificación:

Síntomas: Aunque no hay experiencia de sobredosis con Candesartan , basado en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis son probablemente la hipotensión.

Tratamiento: Si ocurre hipotensión sintomática, el tratamiento puede ser instituir el monitoreo de los signos vitales. El paciente puede ser recostado con las piernas levantadas. Si esto no es suficiente, se puede incrementar el volumen plasmático por infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Las drogas

simpaticomiméticas pueden ser administradas si las medidas mencionadas anteriormente no son suficientes.

Candesartan probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

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

BLOX-D

Antihipertensivo / Diurético

Bibliografia:

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CANDESARTÁN CILEXETIL-HIDROCLOROTIAZIDA. Septiembre 2009.

2. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, Hidroclorotiazida. Septiembre 2009.

3. Monografía combinación Candesartán/Hidroclorotiazida publicado por la FDA. Agosto 2006.

4. Monografía combinación Candesartán/Hidroclorotiazida, publicado por AEMPS. Septiembre 2010

Descripcion:

BLOX D es una asociación antihipertensiva de un bloqueador selectivo del receptor AT1 como candesartán, más la acción natriurética de hidroclorotiazida, un diurético tiazídico.

Composición:

Cada comprimido de BLOX-D 8/12,5 contiene:
Candesartán cilexetil 8 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido de BLOX-D 16/12,5 contiene:
Candesartán cilexetil 16 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido de BLOX-D 32/12,5 contiene:
Candesartán cilexetil 32 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

Blox D 8/12,5: Envase con 30 comprimidos
Blox D 16/12,5: Envase con 30 comprimidos
Blox D 32/12,5: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Este producto es una asociación antihipertensiva de un bloqueador selectivo del receptor AT1 de angiotensina II como candesartán, más la acción natriurética de hidroclorotiazida, un diurético tiazídico.

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, produciendo efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Candesartán bloquea la vasoconstricción y la secreción de aldosterona, efectos de la angiotensina II, bloqueando de forma selectiva la unión de la angiotensina II al receptor AT1 en muchos tejidos, como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Su acción es, por lo tanto, independiente de las vías para la síntesis de la angiotensina II.

Candesartán es una prodroga adecuada para ser administrada por vía oral. Es rápidamente convertido a droga activa, por la hidrólisis del éster de Candesartán, durante la absorción desde el tracto gastrointestinal, y es utilizado en el tratamiento de la hipertensión. Sus principales ventajas sobre otros fármacos de esta familia (losartán y valsartán) es la dosificación, una vez al día, su rápida metabolización en el metabolito activo, sin actividad agonista detectable en el receptor AT1. Su ventaja sobre los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA) es la ausencia de tos seca y aguda o hipotensión ortostática que se han informado como eventos adversos al uso de los inhibidores de la ECA. En comparación con otros fármacos, igualmente eficaces empleados en el tratamiento de la hipertensión, candesartán muestra una menor frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos notificados hasta la fecha.

Candesartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por la cual se convierte angiotensina I a angiotensina II y degrada a bradiquinina. No afecta a la ECA y no hay potenciación de bradiquinina o sustancia P. Es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II sean asociados a tos. Candesartán no se une o no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos como importantes en la regulación cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión, Candesartán es dosis-dependiente, y provoca reducción duradera de la presión sanguínea arterial, candesartán reduce significativamente la presión arterial media, diastólica y sistólica; y la resistencia vascular renal, sin disminuir la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y el volumen sistólico.

La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, mientras que la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la potencia cardíaca no son afectadas. No hay signos de primeras dosis que causen hipotensión seria o exagerada o de efecto rebote después de cesar el tratamiento.

Candesartán ha demostrado tener efectos cardioprotectores y prevenir la proliferación del músculo liso. A pesar de que la angiotensina II tiene efectos estimulantes sobre el sistema nervioso simpático, candesartán administrado a pacientes con hipertensión esencial no provocó respuestas cardiovasculares o simpático-miméticas en las pruebas de estrés al frío y psicológico, en comparación con placebo.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazidico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de los electrólitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades equivalentes aproximadamente. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen del plasma, con el consiguiente incremento de la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, aumenta la pérdida de potasio a traves de la orina, y disminuye en el potasio sérico. La coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Si bien el mecanismo de acción aún se desconoce, Candesartán pertenece a la clase de antagonistas específicos no-peptídicos del receptor de angiotensina II del sub-tipo AT1 (subtipo de receptor AT1 se encuentra en todo el sistema cardiovascular y renal, mientras que el subtipo de receptor AT2 se encuentra predominantemente en la médula suprarrenal, los ovarios y el desarrollo del feto) con unión estrecha y lenta disociación desde el receptor. No presenta actividad agonista por el receptor.

Junto con esto la acción de los diuréticos tiazídicos es aumentar la diuresis, mediante el bloqueo de la reabsorción de sodio, cloro y agua a nivel del túbulo distal. Aunque el mecanismo de acción exacto de las tiazidas en el tratamiento de la hipertensión no esta totalmente dilucidado, se piensa que la favorable respuesta al tratamiento se basa en la alteración en el equilibrio del sodio, reducción en el agua extracelular y del volumen plasmático, lo cual reduciría la precarga, y quizás un cambio en la resistencia vascular periférica

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción:
Luego de la administración oral, Candesartán Cilexetilo es convertido a la droga activa Candesartán. La biodisponibilidad absoluta promedio de Candesartán es aproximadamente 15% después de la administración oral de Candesartán / hidroclorotiazida; y entre 60% a 80% para el caso de hidroclorotiazida. El peak de la concentración sérica promedio (Cmáx) es alcanzado a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral. Una sola dosis de candesartán permite tener la presión bajo control por 24 horas. En pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca y / o enfermedades renales se reduce la absorción de hidroclorotiazida. La combinación de candesartán / hidroclorotiazida puede administrarse con o sin alimentos, aunque existen estudios que revelan que la adminitración de hidroclorotiazida con alimentos disminuye los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida, aunque sin significancia clínica.

Distribución:
Candesartán posee una unión a proteínas plasmáticas de más del 99%, principalmente a la albumina, y un 40% para el caso de hidroclorotiazida. El volumen de distribución de Candesartán es 0,13 L/Kg. Hidroclorotiazida se distribuye extensamente en el liquido extracelular y los riñones, cruza la placenta y posee un volumen de distribución de 3-4 L/Kg.

Metabolismo:
El pro-fármaco candesartán cilexetilo es des-esterificado al metabolito CV-11974 (candesartán), y se presume que candesartán es completamente metabolizado a la CV-11974 durante la absorción de la pared intestinal, ya que candesartán no es detectable en el plasma.

Candesartán se somete a metabolismo hepático del citocromo P450 a través de la isoenzima CYP2C9, es un proceso que transforma en el metabolito activo (CV-11974) para el metabolito inactivo CV-15919.

A diferencia de valsartán y losartán, el tratamiento con candesartán depende exclusivamente de la generación de un metabolito activo, que no se acumula en la sangre (CV-11974 es el metabolito activo de candesartán). Posee un tiempo de vida media de 9 horas.

Por el contrario hidroclorotiazida no muestra metabolización alguna.

Excreción:
La tasa de aclaramiento renal es de 0,19 ml / minuto / kg. La excreción renal corresponde al 33% de la dosis administrada y el restante 67% se elimina por las heces. Tras una dosis oral radiactiva, el 26% de la dosis se recuperó como fármaco inalterado y como metabolito activo (CV-11974). El clearance total de fármaco es de 0,37 ml / minuto / kg.

Hidroclorotiazida posee un clearance renal de 335 mL/min, es excretada completamente por la orina de manera inalterada, recuperando entre un 50% y un 70% de la dosis en orina dentro de las primeras 24 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

En el paciente mayor de edad (sobre 65 años) tanto la Cmáx y el área bajo la curva (AUC) de Candesartán se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jovenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartán en pacientes jovenes y ancianos, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en el paciente mayor de edad.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la Cmax y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la t1/2 terminal no fue modificada, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La t1/2 terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La

farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en la AUC media del candesartán. Desde el punto de vista de la hidroclorotiazida, la que se elimina por los riñones y no se metaboliza por el hígado, las mismas dosis que se emplean como de costumbre pueden ser usadas en pacientes con daño hepático. El uso de las tiazidas en la insuficiencia hepática depende de una tasa de filtración glomerular mayor de 20 a 25 ml / min. En pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis no debe indicarse la asociación candesartán cilexetilo más hidroclorotiazida.

En pacientes susceptibles, las tiazidas pueden inducir pre-coma hepático o coma hepático.

Datos de seguridad preclínica:

No hay estudios de carcinogenicidad realizados con la combinación de candesartán y de hidroclorotiazida. No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando candesartán fue oralmente administrada a los ratones y ratas con dosis de hasta 100 y 1000 mg / kg / día, respectivamente, que representan aproximadamente 7 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos.

Candesartán cilexetilo en combinación con hidroclorotiazida, dio positivo in vitro en el ensayo de aberración cromosómica en el pulmón de hámster chino y en el ensayo de mutagenicidad de linfoma en ratón. El candesartán / hidroclorotiazida dio negativo en la prueba para mutagenicidad en bacterias (test de Ames).

No hay estudios de fertilidad se hayan llevado a cabo con la combinación de candesartán y de hidroclorotiazida. La fertilidad y capacidad de reproducción no se vieron afectadas en estudios con ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de hasta 300 mg / kg / día de candesartán, 83 veces la dosis máxima diaria humana. La hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre de la fertilidad de los ratones y las ratas en los estudios que fueron a dosis de hasta 100 y 4 mg / kg, respectivamente, antes de la concepción y durante la gestación.

Indicaciones:

Este producto está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial idiopática en pacientes en los cuales no logran un control adecuado de esta, con una monoterapia con candesartán cilexetilo o la hidroclorotiazida.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual: La dosis de de inicio recomendada de Candesartán es de 8 mg ó 16 mg una vez al día. Mientras que hidroclorotiazida es efectivo a dosis que van desde los 12.5 mg por día hasta 50 mg por día.

La dosis recomendada es de un comprimido al día, con o sin alimentos.

El efecto antihipertensivo máximo es obtenido dentro de las 4 semanas después de iniciar el tratamiento.

Si el cuadro clínico lo justifica, puede considerarse un cambio directo en la monoterapia al tratamiento con BLOX-D. En los pacientes que estaban recibiendo una monoterapia con hidroclorotiazida, se recomienda ajustar progresivamente la dosis de candesartán cilexetilo.

Este medicamento puede administrarse a pacientes que no han conseguido un control óptimo de la presión arterial con candesartán cilexetilo.

Los pacientes que comienzan con 8 mg de candesartán y requieren de una reducción mayor de la presión sanguínea, una dosis de 16 o 32 mg es recomendada.

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:
Cuando se requiere el uso de diuréticos en pacientes con la función renal alterada, es preferible utilizar diuréticos de asa. Antes de utilizar una combinación de candesartán cilexetilo más hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥ 30ml/min), se aconseja intentar un ajuste de dosis utilizando únicamente candesartán cilexetilo (la dosis inicial recomendada es de 4 mg en estos pacientes). La combinación de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min).

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se recomienda ajustar la dosis de candesartan cilexetilo antes de utilizar la combinación con hidroclorotiazida (la dosis inicial recomendada de candesartán es de 4 mg). En pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis no debe indicarse la asociación candesartán cilexetilo más hidroclorotiazida.

BLOX-D no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Uso en niños:
La seguridad y eficacia de Candesartán en los niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) no ha sido establecida.

Uso en el anciano:
No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el paciente anciano.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Debido al componente hidroclorotiazida, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a las sulfamidas y otros fármacos derivados de las sulfas.

Embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 m2 de superficie corporal), insuficiencia hepática grave y/o colestasis, hipopotasemias e hipercalcemia refractarias, gota, anuria.

Reacciones Adversas:

Candesartán fue bien tolerado en estudios clínicos, donde se muestra un perfil de los eventos adversos comparados con los del placebo. Generalmente los efectos adversos fueron suaves y transitorios.

La incidencia global de los efectos adversos muestra que no existe relación con la dosis, edad o sexo.

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia (> al 1%) fueron infección del tracto respiratorio, dolor de espalda, síntomas de tipo gripal, mareos, dolor de cabeza.

Otros efectos adversos que se han reportado, sean o no atribuibles al tratamiento, con una incidencia de 0,5% o mayor son: fatiga, dolor, dolor de pecho, edema periférico, astenia, vértigo, parestesia, hipoestesia, bronquitis, sinusitis, faringitis, tos, rinitis, disnea, artralgia, mialgia, artrosis, artritis, calambres en las piernas, la ciática, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastritis, gastroenteritis, vómitos, hiperuricemia, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento de BUN, creatinina y fosfoquinasa, infección del tracto urinario, hematuria, cistitis, función hepática anormal, aumento de los niveles de transaminasas, taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, bradicardia, depresión, insomnio, ansiedad, ECG anormal, eczema, aumento de la sudoración, prurito, dermatitis, erupciones, epistaxis, infección, infección viral, conjuntivitis, tinitus.

Efectos adversos una frecuencia menor al 0,5%, incluyen la angina de pecho, infarto de miocardio y de angioedema.

Otras experiencias adversas que se han comunicado con candesartán, sin tener en cuenta

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

Los siguientes han sido eventos muy raros, producto de la experiencia con candesartán: hepatitis, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, hiperpotasemia, hiponatremia, insuficiencia renal, prurito y urticaria. Rara vez se ha habido informes de rabdomiolisis en pacientes que reciben bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

Existen experiencias adversas que se han comunicado con hidroclorotiazida, sin tener en cuenta la causalidad, se enumeran a continuación: debilidad, hipotensión incluyendo hipotensión ortostática (puede pueden agravarse por el alcohol, los barbitúricos, estupefacientes o fármacos antihipertensivos); pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), sialadenitis, calambres, estreñimiento, irritación gástrica, anorexia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, reacciones anafilácticas, vasculitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, fotosensibilidad, urticaria, púrpura, desequilibrio electrolítico, glucosuria, espasmo muscular, agitación, insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, alopecia, visión borrosa transitoria, xantopsia, impotencia.

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

DESCRIPCIÓN DE DETERMINADAS REACCIONES ADVERSAS:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CEE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

Alteración de las pruebas de laboratorio:
Los cambios clínicamente importantes en los parámetros estándar de laboratorio raramente asociados con la administración de candesartán / hidroclorotiazida son: aumentos menores en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y suero, aumentos de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo. Se han observado pequeños descensos en la hemoglobina y el hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,2 g / dl y 0,4 por ciento de volumen, respectivamente). Un ligero Descenso del potasio (disminución media de 0,1 mEq / L), hipopotasemia. Elevaciones ocasionales de las pruebas de función hepática, de las enzimas hepáticas y / o la bilirrubina sérica.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con estenosis de la arteria renal, unilateral o bilateral, pueden experimentar un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN), eventos que ya han sido reportados. En general, otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), pueden elevar estos parámetros de laboratorio clínico en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral.

Puede preverse este efecto con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, las tiazidas deben emplearse con precaución, ya que alteraciones incluso menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepática. Estos pacientes poseen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad con candesartán.

Pacientes que se van a someter a una cirugía mayor o van a ser anestesiados, poseen un mayor riesgo de desarrollar hipotensión, debido al bloqueo del sistema de renina-angiotensina.

Pacientes con depleción de sal y/o de volumen presentan mayor riesgo de hipotensión. No se recomienda utilizar este medicamento antes de haber corregido esta situación.

La administración a pacientes con insuficiencia renal, oliguria y / o azotemia progresiva debe realizarse con precaución, ya que la terapia con candesartán podría precipitar insuficiencia renal aguda o empeoramiento de ésta.

Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes.

Adminístrese con precaución ya que los diuréticos tiazídicos han sido descritos como causantes de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Todos los pacientes tratados con tiazidas deben controlar periodicamente los electrólitos plasmáticos, para prevenir un desequilibrio. La hipopotasemia se puede desarrollar, especialmente con aumento de la diuresis, en pacientes con cirrosis hepática o después del tratamiento prolongado.

Administrar con precaución a pacientes edematosos ya que pueden presentar hiponatremia dilucional.

En los pacientes diabéticos, el ajuste de dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales puede ser necesario. La hiperglucemia puede ocurrir con la administración de diuréticos tiazídicos. Así, la diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

El efecto antihipertensivo de la droga puede ser mejorado en el paciente después de la simpatectomía.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar intermitente y ligera elevación del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Deberán suspenderse el tratamiento con tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos de niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con el tratamiento diurético con una tiazida.

El tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y / o azotemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y / o la muerte, en pacientes con insuficiencia renal.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en la enfermedad renal grave. En los pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la azotemia. Los efectos acumulativos de la droga se pueden desarrollar en pacientes con insuficiencia renal.

Un paciente que recibe este medicamento debe ser advertidos de que se puede producir mareos, especialmente durante los primeros días de la terapia, y que debe ser comunicado al médico este acontecimiento. Los pacientes deben ser informados de que si se produce un síncope, el medicamento debe suspenderse hasta que el médico ha sido consultado.

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal e incluso la muerte del neonato cuando se administra a mujeres embarazadas. Varias docenas de casos han sido reportados en la literatura alrededor mundo en pacientes que estaban tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La experiencia post-comercialización ha identificado casos de toxicidad fetal y neonatal en los bebés nacidos de mujeres tratadas con candesartán durante el embarazo. Cuando se detecta el embarazo, este medicamento debe suspenderse tan pronto como sea posible.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos

fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Se dispone solamente de información muy limitada sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. En general, cuando se usa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, candesartán se debe suspender lo más pronto posible (ver Contraindicaciones).

Lactancia: Candesartán se secreta en la leche de la rata, pero no se sabe si se secreta en la leche materna humana. Por su parte, la hidroclorotiazida se detecta en la leche materna. Debido a los posibles efectos adversos en el lactante, BLOX-D no debe administrarse durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

El uso de tiazidas durante el embarazo, incluyendo el uso cerca del término, o antes del parto, se ha asociado con una variedad de complicaciones maternas, como el desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, hiperuricemia, y pancreatitis, que puede producir efectos adversos sobre el feto, incluyendo la muerte fetal. La hipoglucemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, disminución de peso al nacer, y la supresión de la médula ósea con trombocitopenia en el nacimiento también se han observado. Los diuréticos tiazídicos no se recomiendan para su uso durante el embarazo.

Interacciones:

Aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad de este último, han sido comunicadas durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, y con algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Un aumento en la concentración sérica de litio se ha reportado con la administración concomitante de litio con candesartán, se recomienda el seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante con candesartán.

Cuando se administran conjuntamente algunos de los siguientes fármacos, estos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos: si se administra alcohol, barbitúricos o narcóticos pueden incrementar el riesgo de hipotensión ortostática. Si se adminitra en concomitancia con antidiabéticos (orales e insulina) puede requerirse un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético.

Si se administran diuréticos tiazidicos con otros antihipertensivos existe un efecto aditivo o potenciación del efecto antihipertensivo. La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico como colestiramina y resinas de colestipol.

Al administrar junto con corticosteroides, ACTH podría suscitarse una intensificación del desbalance de electrolitos, especialmente la hipopotasemia. La concomitancia con aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina) puede producir una disminución de la respuesta a las aminas presoras. La concomitancia con relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina) puede potenciar la posible respuesta del relajante muscular.

El Litio en general no debe administrarse con diuréticos. Los diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio.

La administración conjunta de anti-inflamatorios no esteroidales junto con hidroclorotiazida en algunos pacientes

puede reducir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administra este medicamento junto con agentes anti-inflamatorios no esteroidales, el paciente debe ser observado de cerca para determinar si el efecto deseado del diurético se obtiene.

El uso concomitante de un AINE con un antagonistas del receptores de angiotensina II (ARA II) pueden disminuir el efecto antihipertensivo del ARA II. También puede haber un mayor riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con depleción de volumen. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos agentes se utilizan de forma concomitante.

En teoría, la yohimbina puede contrarrestar directamente el efecto hipotensor de los antagonistas de la angiotensina II, resultando un inadecuado control de la presión arterial en pacientes hipertensos.

Sobredosificación:

Existen datos limitados en lo que respecta a la sobredosis de candesartán en humanos. La mayoría de las probables manifestaciones de una sobredosificación con candesartán sería hipotensión, mareos, y taquicardia; podría aparecer bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se sucita hipotensión, el tratamiento de soporte vital debe ser iniciado. Las manifestaciones clínicas de sobredosificación con hidroclorotiazida, son atribuibles a los signos y síntomas observados por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación a consecuencia de una diuresis excesiva.

Candesartán probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

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

BRIMOF

Antiglaucomatoso

Bibliografia:

1) Ficha técnica producto Brimonidina solución oftálmica 0,2%, U.S. Food and Drug Administration (FDA), [en línea], http://www.fds.gov/ [consulta 16/08/2016].

Descripcion:

Brimof solución oftálmica contiene brimonidina, un simpaticomimético para el tratamiento del glaucoma

Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril contiene:
Brimonidina tartrato 2 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Brimonidina tartrato 0,2 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

La Brimonidina pertenece al grupo farmacológico de simpaticomiméticos para el tratamiento del glaucoma.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Brimonidina es un agonista relativamente selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con un máximo efecto hipotensor ocular a las 2 horas de haber sido administrado.
Estudios fluorofotométricos en animales y en humanos sugieren que la Brimonidina tartrato tiene un doble mecanismo de acción: reduce la producción del humor acuoso, y aumenta el flujo de salida uveoescleral.

PERFIL FARMACOCINÉTICO:

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas entre 1 a 4 horas luego de la administración ocular de Brimonidina tartrato 0,2%, las que disminuyen con una vida media de aproximadamente 3 horas.
Distribución: La unión a proteínas de la Brimonidina no ha sido estudiada aún.
Metabolismo: Brimonidina presenta una elevada metabolización hepática.
Excreción: La excreción urinaria es la principal ruta de excreción de Brimonidina y sus metabolitos. En estudios

farmacocinéticos realizados tras la administración por vía oral, aproximadamente el 87% de la dosis Brimonidina fue eliminada a las 120 horas, presentando un 74% de eliminación renal.

Indicaciones:

BRIMOF está indicado para la disminución de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica
Dosis usual : 1 gota en el(los) ojo(s) tres veces al día, aproximadamente cada 8 horas

Contraindicaciones:

BRIMOF está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Brimonidina o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto
- Neonatos y niños menores de 2 años

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas en orden decreciente son:

- Entre un 10 y 30%: sequedad bucal, hiperemia ocular, ardor y picazón, dolor de cabeza, visión borrosa, sensación de cuerpos extraños en los ojos, fatiga/somnolencia, folículos conjuntivales, reacciones alérgicas oculares y prurito ocular.
- Entre un 3 y 9%: Tinción/erosión de la córnea, fotofobia, eritema palpebral, dolor ocular, sequedad ocular, lagrimeo, síntomas del tracto respiratorio superior, edema palpebral, edema conjuntival, mareos, blefaritis, irritación ocular, síntomas gastrointestinales, astenia, palidez conjuntival, visión anormal y dolor muscular.
- Menos de un 3%: alteración del gusto, hemorragia conjuntival, insomnio, secreción conjuntival, depresión, hipertensión, ansiedad, palpitaciones/arritmias, sequedad nasal y síncope.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia vascular: Brimonidina tartrato puede potenciar síndromes asociados a insuficiencia vascular.
- BRIMOF debe ser administrado con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, enfermedad de Raynaud, tromboangeítis obliterante o hipotensión ortostática.
- Enfermedad cardíaca severa: Pese a que estudios clínicos han demostrado que Brimonidina tiene mínimos efectos sobre la presión arterial, se debe tener precaución al ser usada en pacientes con enfermedad cardíaca severa.
- Lentes de contacto: Se debe retirar los lentes de contacto antes de la aplicación del colirio y esperen al menos 15 minutos después de la instilación antes de volver a colocarlos.
- Uso geriátrico: No se han observado diferencias en cuanto a efectividad y seguridad entre pacientes adultos y adultos mayores.
- Uso pediátrico: La seguridad y eficacia no ha sido evaluada en infantes menores de 2 años.
- Uso en insuficiencia hepática y renal: Brimonidina tartrato no ha sido estudiada en pacientes con problemas hepáticos ni renales. Se desconoce el efecto de la diálisis en la farmacocinética de Brimonidina en pacientes con falla renal.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. No obstante, los estudios en animales informan que Brimonidina atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal de manera limitada. Dado que los estudios reproductivos en animales no son siempre predictivos del comportamiento en humanos y por esto no se puede establecer la seguridad en el uso de este fármaco, BRIMOF® debe ser usado sólo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: A pesar de que estudios en animales han demostrado que Brimonidina tartrato es excretada en la leche materna, no se sabe si es excretada en leche materna humana. En consecuencia, dado lo anterior y las potenciales reacciones adversas en niños, se debe decidir si se descontinúa el tratamiento o la lactancia, teniendo en consideración la importancia del tratamiento para la madre.

Interacciones:

- Anti-hipertensivos/glucósidos cardíacos: Dado que Brimonidina puede producir disminución de la presión arterial, es necesario tener precaución de utilizar BRIMOF en conjunto con anti-hipertensivos y/o glucósidos cardíacos.
- Depresores del sistema nervioso central: Pese a que no se han efectuado estudios de interacción entre este tipo de fármacos y Brimonidina, se debe considerar la posibilidad de que BRIMOF potencie el efecto de los depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opioides, sedantes, anestésicos).
- Antidepresivos tricíclicos: los antidepresivos tricíclicos pueden moderar el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso simultáneo de este tipo de fármaco con BRIMOF puede presentar interacción sobre el efecto reductor de la presión intraocular. No existen datos disponibles de la acción de Brimonidina sobre el nivel de catecolaminas circulantes. Sin embargo, se recomienda precaución en la utilización en pacientes que estén recibiendo antidepresivos tricíclicos o drogas que puedan afectar el metabolismo y la absorción de las aminas circulantes.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa: Estos fármacos podrían interferir con el metabolismo de la Brimonidina, lo que resultaría en el aumento de los efectos secundarios, tales como la hipotensión.

Sobredosificación:

La información sobre la ingesta deliberada o accidental de Brimonidina es limitada. Sin embargo, la única reacción adversa notificada ha sido la hipotensión. Los reportes por sobredosificación son principalmente en niños, ya sea por ingesta accidental o por tratamiento de glaucoma congénito.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C por 24 meses y dos meses después de abierto

BRONCATOX

Antitusivo

Bibliografia:

1.Monografía de producto Levodropropizina ,publicado por AEMPS. Agosto 2020.

Descripcion:

BRONCATOX contiene levodropropizina, un agente antitusivo racémico no opioide.

Composición:

Cada 100 mL de Jarabe contiene:
Levodropropizina 0,6 g
Excipientes c.s

Cada 5 mL (1 cucharadita) de Jarabe contiene:
Levodropropizina 30 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 120 ml

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: otros antitusivos, código ATC: R05DB.

La levodropropizina es una molécula de síntesis estereoespecífica que corresponde químicamente a S(-) 3-(4-fenilpiperacin-1-il) propano -1,2-diol. Estructuralmente, la levodropropizina es el isómero levorrotatorio del antitusivo racémico dropropizina.
En comparación con el racemato, la levodropropizina ofrece un menor efecto sedante y mejor perfil de tolerancia.
La levodropropizina no se une a los receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos y opiáceos, pero presenta una cierta afinidad por los receptores histaminérgicos H1 y alfa-adrenérgicos. La levodropropizina también posee una cierta actividad anestésica local en modelos animales.
La levodropropizina es activa contra la tos inducida por una variedad de estímulos químicos y mecánicos en modelos animales. También ha demostrado ser efectiva contra el broncospasmo inducido por histamina, serotonina y bradicinina. La levodropropizina posee efecto protector contra la tos inducida por la inhalación de ácido cítrico en voluntarios sanos, las nebulizaciones con agua destilada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, y por capsaicina en pacientes con asma y/o rinitis alérgicas.
La evidencia disponible indica que el efecto antitusivo se produce, al menos en parte, a nivel periférico mediante la inhibición de las vías aferentes implicadas en la producción del reflejo de la tos. El mecanismo preciso de acción puede ser debido a una interferencia en la liberación de neuropéptidos sensoriales en el tracto

respiratorio. Esta hipótesis es consistente con la observación de que la levodropropizina inhibe la tos inducida por capsaicina en animales y en pacientes alérgicos.
Una acción antagonista sobre el sistema peptidérgico puede también explicar la capacidad de la levodropropizina para inhibir la broncoconstricción inducida por capsaicina en la cobaya y la extravasación de plasma en la tráquea de la rata. Este mismo mecanismo podría explicar también su capacidad para prevenir la hipersensibilidad de las vías aéreas y los cambios inflamatorios asociados, inducidos en modelos animales por la exposición al humo de cigarrillo y al virus parainfluenza de tipo 3.
En pacientes con asma alérgica, la levodropropizina inhibe además la broncoconstricción inducida por nebulizaciones de agua destilada y la inhalación de alérgenos.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:
Tras la administración oral, la biodisponibilidad de la levodropropizina es superior a un 75 %. Se desconoce el posible efecto de los alimentos sobre la absorción del fármaco. Distribución La levodropropizina es rápidamente distribuida al organismo, con un volumen medio de distribución de 3,4 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es pequeña, del 11 % al 14 %.

Metabolización:
La levodropropizina se extensamente metabolizada en el organismo en forma de conjugados de levodropropizina, y para-hidroxilevodropropizina libre y conjugada. Se desconoce la actividad de estos metabolitos. Eliminación La eliminación se produce principalmente por vía renal en forma de producto inalterado y metabolitos (levodropropizina conjugada y para-hidroxilevodropropizina libre y conjugada). La semivida de eliminación es de 2 horas. En 48 horas, la excreción del fármaco y de los metabolitos indicados constituye alrededor del 35 % de la dosis administrada.

Datos preclínicos sobre seguridad:
La toxicidad oral aguda es de 886,5 mg/kg, 1.287 mg/kg y 2.492 mg/kg en la rata, ratón y cobaya respectivamente.
El índice terapéutico en cobaya, calculado como DL50 / DE50 después de la administración oral está comprendida entre 16 y 53 dependiendo del modelo experimental de tos inducida. Los ensayos de toxicidad después de dosis orales repetidas (4-26 semanas) han indicado que 24 mg/kg/día es la dosis sin efectos tóxicos.

Los estudios teratológicos, de reproducción y fertilidad, como los peri y post natal realizados, no revelan efectos tóxicos específicos. Sin embargo, como en estudios toxicológicos realizados en animales se ha observado un ligero descenso en el peso corporal y en el crecimiento a 24 mg/kg y como levodropropizina atraviesa la barrera placentaria en ratas, debería evitarse su uso en mujeres que piensen quedar embarazadas o ya embarazadas porque su seguridad en tal estado no está documentada.
Estudios realizados en rata indican la presencia del fármaco en la leche materna a las 8 horas de ser administrado.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la tos no productiva.

Posología y Administración:

Los antitusígenos son fármacos sintomáticos y sólo deben utilizarse mientras los síntomas persistan. No es aconsejable administrar el medicamento más de 7 días. Si el paciente empeora o los síntomas persisten después de 4 días de tratamiento, se debe interrumpir el mismo y evaluar la situación clínica del paciente.

Adultos y mayores de 12 años:
• 10 ml cada 6-8 horas. No administrar más 3 veces al día.

Población pediátrica:
• Niños menores de 2 años: No deben tomar este medicamento.

• Niños de 2 -6 años: Solo bajo control médico.
• La dosis se calcula en función del peso del paciente administrando 1 mg por kg/toma, cada 6-8 horas. No más de 3 tomas en 24 horas.

La cantidad de medicamento a administrar se indica en la tabla siguiente:

	Kg	ml (3 veces x día)
Niños		
	10-20	2,3
	20-30	5
	30-40	7

Amenos que el médico establezca otra pauta, pero en ningún caso se administrará más de 10 ml, 3 veces al día.

Población de edad avanzada:
La observación de que la farmacocinética de levodropropizina no se altera significativamente en los pacientes de edad avanzada sugiere que en estos no se requerirían ajustes ni modificaciones en la pauta posológica.
En cualquier caso, debido a la evidencia de que la sensibilidad farmacodinámica a varios fármacos se altera en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse la situación clínica del paciente cuando se administra levodropropizina en pacientes de edad avanzada.

En dosis terapéuticas, el inicio de la acción se produce transcurrida 1 hora de la administración y el efecto se mantiene durante horas.

Forma de administración:
Vía oral.
No se deben administrar con comida.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula del producto.
• Pacientes que sufren broncorrea o con la función mucociliar afectada (síndrome de Kartagener, discinesia del cilio bronquial).
• Embarazo y lactancia.
• Niños menores de 2 años.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos y sistemas (MEDRA), usando el siguiente convenio: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (>1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (>1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Fatiga, astenia, torpeza, somnolencia, cefalea, vértigo			
Trastornos oculares					Alteraciones visuales
Trastornos cardiacos		Palpitaciones			Dolor precordial

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, pirosis, dispepsia, diarreas, vómitos y dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alergia cutánea		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia que esté vigente en su país.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la administración a pacientes:
• Diabéticos
• Con fallos hepáticos y renales

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento contiene sacarosa, deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno, puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Este medicamento raramente puede causar somnolencia, por lo que es conveniente prevenir a los pacientes que si la notan, no conduzcan ni manejen maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos relativos al uso de levodropropizina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.
No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:
La levodropropizina se excreta en la leche materna. Por este motivo, se desaconseja el uso durante el período de lactancia.

Interacciones:

Con la administración concomitante de fármacos sedantes, en particular en pacientes sensibles, podría producirse un aumento del efecto sedante.

Sobredosificación:

No se han observado efectos secundarios significativos después de administrar el fármaco a la dosis de 240 mg en administración única y a la dosis de 120 mg 3 veces al dia. durante 8 días consecutivos. No se conocen casos de sobredosificación con levodropropizina. En caso de una sobredosis podría preverse taquicardia ligera y transitoria.

Almacenaje:

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

BUXON

Antidepresivo / Antitabáquico

Descripcion:

BUXON contiene anfebutamona, es un agente antidepresivo, que además se utiliza para dejar de fumar

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Anfebutamona Clorhidrato (Bupropión) 150 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Bupropión es un antidepresivo tipo aminoketona, químicamente no relacionado con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros agentes antidepresivos conocidos. La estructura química relativamente sencilla de bupropión, que se asemeja a la del dietilpropion, se traduciría en una buena absorción sistémica tras la administración oral.

En modelos animales predictivos, bupropión ha demostrado tener actividad antidepresiva. También ha demostrado ser farmacológica y bioquímicamente distinto de todos los otros antidepresivos disponibles. Carece de actividad anticolinérgica, no es simpaticomimético, y es por lo menos 10 veces más débil como depresor cardiaco que los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, el mecanismo exacto de acción no está claro, se ha sugerido que su acción implica efectos sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro.

MECANISMO DE ACCIÓN

Bupropión es un inhibidor de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina; no inhibe a la monoamino oxidasa; o la recaptación de serotonina. Si bien el mecanismo de acción del bupropión, al igual que ocurre con otros antidepresivos, es desconocido, se presume que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Estudios en ratas indican que bupropión afecta preferentemente a norepinefrina en las neuronas del locus coeruleus. En los seres humanos, este efecto puede estar mediado por hidroxibupropión que actuaría inhibiendo el transportador de norepinefrina.

El mecanismo de acción de bupropión como coadyuvante para dejar de fumar es desconocido. Se presume que esta acción está mediada por un mecanismo noradrenérgico y/o dopaminérgico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción.
Tras la administración oral, bupropión se absorbe rápidamente obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas, la biodisponibilidad absoluta no ha sido determinada, sin embargo, parece que sólo una pequeña proporción de la droga administrada por vía oral alcanza la circulación sistémica como droga inalterada. La administración junto con los alimentos aumenta la Cmax y AUC de bupropión en un 11% y un 17%, respectivamente, estos cambios no originan efectos clínicamente significativos. Se puede apreciar la respuesta inicial al tratamiento a las 4 semanas en el caso del tratamiento de la depresión y al cabo de 1 a 2 semanas en el caso del tratamiento para dejar de fumar.

Distribución
Bupropion posee una unión a proteínas plasmáticas de un 84%, similar grado de unión presenta el metabolito hidroxibupropión, mientras que el grado de unión a proteínas del metabolito treohidrobupropion es aproximadamente la mitad del observado con bupropion.

Las concentraciones del fármaco en el cerebro son 10 a 25 veces mayores que en el plasma. Posee una vida media de distribución de 3 a 4 horas y un volumen de distribución de 19 a 21 L/kg. El volumen de distribución de bupropion no fue diferente entre los adolescentes fumadores y no fumadores, pero fue significativamente mayor en las mujeres adolescentes que en los varones adolescentes.

Metabolismo
Bupropion se metaboliza extensamente en el hígado. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos: hidroxibupropión, formado por la hidroxilación de bupropión, y los amino-isómeros del alcohol treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, producto de la reducción del grupo carbonilo.

Hallazgos in vitro sugieren que el citocromo P450IIB6 (CYP2B6) es la principal isoenzima implicada en la formación de hidroxibupropión. Se ha demostrado en ratones que hidroxibupropión posee la mitad de la potencia antidepresiva de bupropión, mientras que treohidrobupropion y eritrohidrobupropion son 5 veces menos potentes que bupropion. Esto puede tener alguna importancia clínica ya que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son tanto o más altas que las de bupropión.

Debido a que bupropión se metaboliza ampliamente, existe el potencial de interacciones con otros fármacos, en particular con aquellos agentes que se metabolizan en el citocromo P450IIB6 (CYP2B6) y P450IID6 (CYP2D6).

Tras una dosis única en seres humanos, las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropión son detectables aproximadamente a las 6 horas después de la administración de bupropion. Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropión son aproximadamente 10 veces más altas que las del fármaco original al estado de equilibrio.

El tiempo de vida media de hidroxibupropión es de aproximadamente 20 (± 5) horas, y su AUC al estado de equilibrio es de aproximadamente 17 veces la de bupropión.

Las vidas medias de eliminación de los metabolitos eritrohidrobupropion y treohidrobupropion son más largas, 33 (± 10) y 37 (± 13) horas, respectivamente, y las AUC al estado de equilibrio son 1,5 y 7 veces mayores que la de bupropión, respectivamente.

Excreción
El 87% y 10% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. Sin embargo, la fracción de dosis oral de bupropion que se excreta sin cambios fue de sólo un 0,5%, un hallazgo compatible con el extenso metabolismo hepático que sufre bupropión.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:
Se pueden apreciar diferencias no estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se puede apreciar una mayor variabilidad en algunos parámetros farmacocinéticos de bupropion (AUC, Cmax y Tmax) y sus metabolitos activos (t ½). En pacientes con cirrosis hepática grave, la Cmax y el AUC de bupropion fueron sustancialmente mayores (aproximadamente un 70% más y 3 veces mayor, respectivamente) y el tiempo de vida media promedio de bupropión fue más largo (29 horas en pacientes con cirrosis hepática grave, frente a 19 horas en sujetos sanos). Para el metabolito hidroxibupropión, la Cmax promedio fue de aproximadamente un 69% más baja. Para la

combinación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, la Cmax media fue de aproximadamente un 31% más baja. El AUC aumentó aproximadamente 1.5 veces para hidroxibupropión y alrededor de 2.5 veces para treo / eritrohidrobupropion.

Pacientes con alteraciones renales:
Hay información limitada sobre la farmacocinética de bupropion en pacientes con insuficiencia renal. Una comparación entre sujetos normales y pacientes con insuficiencia renal terminal demostró que el AUC de hidroxibupropión y treohidrobupropion eran un 2,3 y 2.8 veces más altas que en los pacientes con insuficiencia renal.

Al comparar sujetos normales y pacientes con moderada a grave insuficiencia renal (TFG 30,9 ± 10,8 ml / min) se puede apreciar un aumento aproximado en el área bajo la curva de bupropión de 2 veces el valor en sujetos normales. Mientras que los niveles de los metabolitos hidroxibupropión y treo/eritrohidrobupropion fueron similares en los 2 grupos. La eliminación de bupropion y/o sus principales metabolitos puede estar reducida en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con disfunción ventricular izquierda:
Estudios en pacientes con depresión y disfunción ventricular izquierda (antecedentes de ICC o una hipertrofia cardiaca), no evidenciaron ningún efecto sobre la farmacocinética de bupropion o sus metabolitos, en comparación con voluntarios sanos.

Edad:
Los efectos de la edad en la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos no han sido totalmente establecidos, sin embargo distintos estudios no revelan ninguna relación entre la edad (18 a 83 años) y la concentración plasmática de bupropion. Se ha demostrado que el volumen de distribución de bupropión y sus metabolitos en pacientes ancianos fue similar a la de los sujetos jóvenes. Estos datos sugieren que la edad no causa efectos importantes sobre las concentraciones de bupropion, sin embargo, se ha sugerido que los ancianos tienen mayor riesgo de acumulación de bupropion y sus metabolitos.

Género:
Un estudio no reveló diferencias en los parámetros farmacocinéticos de bupropion relacionadas con el sexo.

Fumadores:
Tras la administración oral de una única dosis de 150 mg de bupropion, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la Cmax, la vida media, Tmáx, AUC o clearance de bupropión o sus metabolitos entre fumadores y no fumadores.

Indicaciones:

- Indicado para el tratamiento de la depresión.
- Indicado como coadyuvante en el tratamiento para el abandono del hábito del tabaquismo.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

Tratamiento de la depresión en personas mayores de 18 años.
La dosis habitual para adultos es de 300 mg/día, dividido en 150 mg cada 12 horas. La administración debe comenzar con 150 mg/día, administrado en una dosis única por la mañana. Si la dosis inicial de 150 mg es bien tolerada, puede aumentarse la dosis después del tercer día de tratamiento a 300 mg/día, dividido en dos tomas.

Tratamiento para el abandono del hábito del tabaquismo.
La dosis de 150 mg administrada por vía oral en la mañana durante 3 días, luego aumentar a 150 mg oralmente cada 12 horas (dosis MAX 300 mg/día) durante 7-12 semanas; el tratamiento debe comenzar 1 semana antes de

que el paciente deje de fumar.

Pacientes con daño hepático:
Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con cirrosis hepática. La dosis no debe superar los 150 mg cada dos días.

Pacientes con daño renal:
Bupropion debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (incluidos los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada) se recomienda una reducción en la frecuencia de administración y/o disminuir la dosis.

Contraindicaciones:

Bupropión está contraindicado en pacientes que presenten trastorno convulsivo.
La incidencia de crisis convulsivas relacionadas con bupropion es dependiente de la dosis.

Bupropion está contraindicado en pacientes con bulimia o anorexia nerviosa, debido a que se observó una mayor incidencia de convulsiones en este tipo de pacientes tratados con bupropión.

Bupropion está contraindicado en aquellos pacientes que han suspendido de manera abrupta del consumo de alcohol o tratamiento con sedantes (incluidas las benzodiazepinas).

La administración concomitante de bupropion e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) está contraindicada. Por lo menos deben transcurrir 14 días entre la interrupción de la administración de un inhibidor de la MAO y el inicio del tratamiento con bupropion.

Bupropion está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Estudios de carcinogenicidad han demostrando un aumento de lesiones proliferativas nodulares en el hígado con dosis de 100 mg a 300 mg /kg/día (aproximadamente 2 a 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos), con dosis más bajas no se han demostrado estos efectos. La duda de si estas lesiones pueden ser precursoras de las neoplasias en el hígado o no, se encuentra actualmente sin resolver.

Mutagénesis
Bupropion produjo una respuesta positiva (2 a 3 veces la tasa de mutación en comparación al control) en 2 de 5 cepas en el test de mutagenicidad bacteriana de Ames y un aumento de aberraciones cromosómicas en 1 de 3 estudios citogenéticos in vivo en la médula ósea de ratas.

Deterioro de la fertilidad
Un estudio de fertilidad en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día no reveló evidencia de alteración de la fertilidad.

Abuso y dependencia
Estudios en voluntarios sanos, en sujetos con antecedentes de abuso de drogas y en pacientes depresivos, mostraron un ligero aumento en la actividad motora y agitación/ excitación tras la administración de bupropión.

En una población de personas con experiencia de abuso de drogas, una dosis única de 400 mg de bupropión produjo una leve actividad similar a la actividad de las anfetaminas en comparación con el placebo. Los resultados en los ensayos no pueden predecir con certeza el potencial de abuso de drogas de bupropión. Sin embargo, la evidencia sugiere que la dosis diaria recomendada de bupropión administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce la acción de anfetamina u otro tipo de estimulante. Estudios en roedores y primates se ha demostrado que bupropión presenta algunas acciones farmacológicas comunes a los psico-estimulantes.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento ocurrieron en menos del 1% de los pacientes estudiados con dosis de 300 a 400 mg por día. Las reacciones adversas que produjeron la suspensión de la terapia fueron: prurito, nauseas, agitación y migraña.

Las reacciones adversas comúnmente observadas durante el tratamiento con bupropion son: anorexia, sequedad bucal, sudoración, tinitus, purito; estas reacciones se suscitaron en pacientes tratados con 300 mg de bupropión liberación prolongada por día. Por otra parte son comunes la aparición de dolor abdominal, agitación, ansiedad, mareos, sequedad bucal, insomnio, mialgias, náuseas, palpitaciones, faringitis, sudoración, tinitus y cambios en la frecuencia urinaria con tratamientos de 400 mg por día de bupropión de liberación prolongada.

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas con incidencias mayores al 1 % en pacientes tratados con bupropion de liberación prolongada.

TABLA N° 1: Reacciones adversas producto de los ensayos con bupropion

Reacción adversa	Bupropion de liberación prolongada 300 mg/día (n = 376)	Placebo (n = 385)
Cefalea	26%	23%
Infección	8%	6%
Dolor abdominal	3%	2%
Astenia	2%	2%
Dolor de pecho	3%	1%
Dolor	2%	2%
Fiebre	1%	—
Palpitaciones	2%	2%
Escalofríos	1%	—
migraña	1%	1%
Sofocos	1%	1%
Sequedad de boca	17%	7%
Nausea	13%	8%
Constipación	10%	7%
Diarrea	5%	6%
Anorexia	5%	2%
Vómitos	4%	2%
Disfagia	0%	0%
Mialgia	2%	3%
Artralgia	1%	1%
Artritis	0%	0%
Espasmos musculares	1%	—
Insomnio	11%	6%
Mareos	7%	5%
Agitación	3%	2%
Ansiedad	5%	3%
Tremor	6%	1%
Nerviosismo	5%	3%
Somnolencia	2%	2%
Irritabilidad	3%	2%
Disminución de la memoria	—	1%
Parestesias	1%	1%
Estimulación del SNC	2%	1%
Faringitis	3%	2%
Sinusitis	3%	2%

Reacción adversa	Bupropion de liberación prolongada 300 mg/día (n = 376)	Placebo (n = 385)
Incremento de la tos	1%	2%
Sudoración	6%	2%
Rash	5%	1%
Prurito	2%	2%
Urticaria	2%	0%
Tinitus	6%	2%
Desnaturalización del gusto	2%	-
Visión borrosa o diplopía	3%	2%
Cambios en la frecuencia urinaria	2%	2%
Urgencia urinaria	-	0%
Hemorragia vaginal	0%	-
Infección del tracto urinario	1%	-

Fuente: *Monografía producto original para el principio activo bupropión, publicado por la FDA con fecha 1 de julio del 2009*

Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes tratados con 300 ó 400 mg/día bupropión de liberación prolongada, pero con una frecuencia igual o menor que el grupo placebo, fueron: sueños anormales, lesión accidental, acné, aumento del apetito, dorsalgia, bronquitis, dismenorrea, dispepsia, flatulencia, estado gripal, hipertensión, cervicalgia , rinitis.

Otros eventos adversos han sido reportados tras la administración de bupropión como reacciones adversas poco frecuentes: escalofríos, edema facial, dolor musculo-esquelético dorsal, fotosensibilidad, hipotensión postural, hemorragia cerebral, taquicardia, vasodilatación, función hepática anormal, bruxismo, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, aumento de la salivación, ictericia, úlceras bucales, estomatitis, sed, equimosis, edema, edema periférico, calambres en las piernas, trastornos en la coordinación, disminución de la libido, despersonalización, disforia, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesia, hipertonía, hiperestesia, vértigo, alteraciones visuales, sensación de ojo seco, impotencia, poliuria, y el trastorno de la próstata.

Eventos adversos considerados de rara incidencia son malestar general, síncope, edema de lengua, amnesia, ataxia, hipomanía, broncoespasmo y erupción maculopapular.

Durante la experiencia post comercialización se observó acinesia, agresión, afasia, coma, suicidio, delirio, alucinaciones, disartria, discinesia, distonía, disforia, síndrome extrapiramidal, alucinaciones, hipocinesia, aumento de la libido, reacción maníaca, neuralgia, neuropatía, ideación paranoide, agitación, intento de suicidio, discinesia tardía, neumonía, alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, hirsutismo, hiperglicemia, hipoglicemia, síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia, alteración del TP y/o INR (asociados con complicaciones hemorrágicas o trombóticas, cuando se asoció bupropión junto con warfarina), glucosuria, rigidez muscular, rabdomiolisis, debilidad muscular, artralgias, mialgias, síntomas sugestivos de hipersensibilidad retardada, hipoacusia, diplopía, aumento de la presión intraocular, midriasis, alteraciones en la eyaculación, cistitis, dispareunia, disuria, ginecomastia, menopausia, erección dolorosa, salpingitis, incontinencia urinaria, retención urinaria, vaginitis, bloqueo AV completo, extrasístoles, hipotensión, hipertensión, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, colitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de las encías, hepatitis, perforación intestinal, daño al hígado, pancreatitis y úlcera estomacal.

Precauciones y Advertencias:

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4.400 niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

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

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años, se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimiento de ideas suicidas; se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

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

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por si mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con desorden depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos, los estudios controlados contra placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años de edad e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 295 estudios de corto plazo (2 meses promedio) con 11 antidepresivos en mas de 77,000 pacientes) en adultos con desorden depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos, hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, sin embargo se observó una tendencia hacía el incremento de dicho riesgo en los adultos mas jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo desorden depresivo mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con el placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etarios y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

Tabla 1: *Diferencia en número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes adultos tratados con antidepresivos*

Rango de edad	Incremento de suicidabilidad; drogas versus placebo
< 18 años	14 casos adicionales
18 – 24 años	5 casos adicionales
25 – 64 años	1 caso menos
> 65 años	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos suicidios en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del rol del antidepresivo en dichos suicidios.

Graves eventos neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, ideación suicida, intento de suicidio, suicidio, delirio, alucinaciones, psicosis, problemas de concentración, paranoia y confusión, se han notificado en pacientes tratados con bupropion. En algunos casos estos síntomas desaparecieron al reducir la dosis y/o retirar el medicamento. Algunos de estos casos se han visto complicados debido a síntomas de abstinencia por nicotina en los pacientes que dejaron de fumar. El estado depresivo puede ser un síntoma de abstinencia a nicotina.

Rara vez la ideación suicida, se ha reportado en fumadores que intentan dejar de fumar. Sin embargo, algunos de estos síntomas también han ocurrido en pacientes tratados con bupropion que continuaban fumando.

Todos los pacientes tratados con bupropión, que están dejando el hábito de fumar, deben ser observados con el fin de detectar posibles síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo cambios en el comportamiento, hostilidad, agitación, depresión, y otros eventos relacionados como cambios en la manera de pensar, cambios en la conducta o el intento suicida. Estos síntomas, así como el empeoramiento de alguna enfermedad psiquiátrica pre-existente y los pensamientos suicidas, se han notificado en algunos pacientes que estaban en tratamiento para dejar de fumar tomando bupropión. La mayoría de los síntomas informados fueron durante el tratamiento con bupropion, pero algunos fueron después de la suspensión del tratamiento.

Los beneficios para la salud al dejar de fumar son inmediatos y sustanciales, de manera que los riesgos del uso de bupropión para dejar de fumar deben ser sopesados frente a los beneficios de su uso. Bupropión ha demostrado aumentar la probabilidad de abstinencia de fumar en comparación con placebo.

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Los antidepresivos pueden precipitar episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar durante la fase depresiva de la enfermedad y puede activar la psicosis latente en pacientes susceptibles. El tratamiento con bupropión puede implicar riesgos similares. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de algún trastorno bipolar.

Se ha asociado la administración de bupropión con la aparición de convulsiones en relación dosis dependiente. El riesgo de convulsiones también está relacionado con los factores de riesgo que presente el paciente (historia de trauma encéfalo craneano o convulsiones previas, tumor del sistema nervioso central o cirrosis hepática severa), la realidad clínica del paciente (abuso de alcohol o sedantes incluidas las benzodiazepinas, la adicción a los opiáceos, cocaína o estimulantes, el uso de estimulantes y anorexígenos OTC, pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina.) y los tratamientos concomitantes que posee el paciente (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides). Estos factores deben ser considerados al momento de iniciar el tratamiento con bupropión en los pacientes. Bupropion deberá ser interrumpido y no se reiniciara la terapia en aquellos pacientes que hayan experimentado una crisis convulsiva durante el tratamiento con bupropión.

Los pacientes pueden experimentar agitación, ansiedad e insomnio producto del tratamiento con bupropión. Los pacientes pueden experimentar ganancia o pérdida de peso durante el tratamiento.

Raros casos de reacciones anafilácticas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson se han reportado tras la administración de bupropión, estas reacciones se caracterizan por la aparición de síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea. El paciente deberá dejar el tratamiento con bupropión y consultar a un médico si llega a experimentar reacciones alérgicas o anafilácticas durante el tratamiento (por ejemplo, erupción cutánea, prurito, urticaria, dolor de pecho, edema o dificultad para respirar. Artralgias, mialgias y fiebre con erupciones cutáneas son otros síntomas de hipersensibilidad tardía que han sido reportados tras la administración de bupropión).

Se han informado casos de hipertensión, algunos graves que requirieron tratamiento de emergencia, en pacientes tratados con bupropión o con combinaciones terapéuticas de reemplazo de nicotina. Estos eventos se han observado en pacientes con y sin evidencia de hipertensión arterial preexistente.

Se debe administrar con precaución a pacientes con historial reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardiaca inestable, bupropión se ha asociado con un aumento de la presión arterial en posición supina, en

pacientes con ICC.

Usar con precaución en pacientes con cirrosis hepática (incluidos los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada) o insuficiencia hepática. En estos pacientes, se sugiere reducción de la frecuencia de administración y/o una disminución en la dosis.

Bupropión debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal; una reducción en la frecuencia de administración y/o una disminución de la dosis debe considerarse; ya que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en mayor medida de lo habitual producto de la insuficiencia renal. El paciente debe ser monitorizado estrechamente, para identificar los posibles efectos adversos producto de los altos niveles de la droga o de sus metabolitos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo Categoría C. Estudios en animales no muestran evidencia clara de actividad teratogénica tras la administración de bupropión en distintas especies de animales; sin embargo, en conejos se aprecia un ligero aumento de malformaciones fetales y variaciones óseas.
En mujeres que se encuentran en el tercer trimestre de gestación, el uso de bupropión incrementa en 6 veces el riesgo natural de que el recién nacido sufra de hipertensión pulmonar persistente.
El uso de bupropión durante el embarazo sólo se justifica si los beneficios potenciales de la terapia justifican los posibles riesgos que corre el feto.

Lactancia: Bupropion y sus principales metabolitos se distribuyen en la leche materna, por ende se recomienda no utilizar en mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

Bupropion se metaboliza principalmente a hidroxibupropión por la isoenzima CYP2B6. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los fármacos que son inhibidores de la isoenzima CYP2B6 (orfenadrina, tiotepa, y ciclofosfamida), aumenten los niveles séricos de bupropion. Nelfinavir, ritonavir y efavirenz inhiben la hidroxilación de bupropión e incrementan los niveles plasmáticos de bupropión.

Tras la administración oral de bupropion con cimetidina, aumentaron un 16% y un 32% el AUC y la C max, respectivamente, de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion.

Si bien no se ha estudiado sistemáticamente, ciertos fármacos pueden inducir el metabolismo de bupropión (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), disminuyendo la efectividad de la terapia con bupropión.

Muchas drogas, incluyendo la mayoría de los antidepresivos (ISRS, tricíclicos), beta-bloqueadores, antiarrítmicos, y los antipsicóticos son metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Aunque bupropión no se metaboliza por esta isoenzima, bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de la isoenzima CYP2D6 in vitro. Podría producirse una elevación de los niveles séricos de los medicamentos administrados concomitantemente con bupropión y que sean metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Por lo tanto, la administración concomitante de bupropión con fármacos que son metabolizados por esta vía, incluyendo ciertos antidepresivos (nortriptilina, imipramina, desipramina, paroxetina, fluoxetina, sertralina), antipsicóticos (haloperidol, risperidona, tioridazina), beta-bloqueadores (metoprolol), y antiarrítmicos Tipo 1c (propafenona, flecainida), debe abordarse con precaución y si se debe iniciar tratamientos con estos medicamentos, concomitante mente con bupropión, esto debe ser a la dosis más baja posible.

La toxicidad aguda de bupropion es realzada por la administración concomitante con algún inhibidor de la MAO.

Se han notificado casos raros de eventos adversos neuropsiquiátricos o reducción de la tolerancia al alcohol en pacientes que consumían alcohol concomitantemente con el tratamiento con bupropión. El consumo de alcohol durante el tratamiento debe reducirse al mínimo o evitarse.

Limitada información clínica sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes

que reciben tratamiento con bupropión en forma concomitante con levodopa o amantadina. Se debe tener precaución al administrar bupropión a pacientes que reciban tratamiento concurrente con levodopa o amantadina.

Sobredosificación:

Sobredosis de hasta 30 gramos o más de bupropion han sido reportadas. Se informaron convulsiones en aproximadamente un tercio de los casos. Reacciones graves comunicadas de sobredosis de bupropion incluyen alucinaciones, pérdida de conciencia, taquicardia sinusal, y cambios en el ECG, como trastornos de la conducción (incluyendo prolongación del complejo QRS) o arritmias.

Fiebre, rigidez muscular, rabdomiolisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria se ha informado cuando bupropión era parte de una sobredosis de múltiples drogas.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, las muertes asociadas con sobredosis de bupropion sólo han sido reportadas en pacientes que han ingerido grandes dosis de la droga. Múltiples convulsiones no controladas, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco se notificaron antes de la muerte de estos pacientes.

Tratamiento:
El manejo de la sobredosificación consiste en garantizar una adecuada oxigenación y ventilación, monitorización del ritmo cardíaco, los signos vitales y el EEG; se recomienda tomar todas las medidas de apoyo y realizar el tratamiento sintomático de la sobredosificación. La inducción a emesis no es recomendable.

Se debe administrar carbón activado. No hay datos sobre el uso de la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión o la transfusión en el manejo de las sobredosis de bupropión. No hay antídoto específico para la sobredosis con bupropión.

Basado en estudios animales, las convulsiones pueden tratarse con la administración de benzodiazepinas por vía intravenosa y otras medidas de apoyo, según corresponda.

Al manejar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que haya sido originada por múltiples medicamentos.

Almacenaje:

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

CIPROVAL OFTÁLMICO

Antibiótico oftálmico

Bibliografia:

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino ungüento publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64904/FT_64904.html Revisión: 20-04-2021

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino solución oftálmica publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60608/FichaTecnica_60608.html Revisión: 07-05-2021

Descripcion:

CIPROVAL Oftálmico contiene ciprofloxacino, un agente antibacteriano sintético de amplio espectro

Composición:

CIPROVAL® Solución Oftálmica
Cada mL (26 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 3 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 0,3 g
Excipientes: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario c.s.

CIPROVAL® Ungüento Oftálmico
Cada 1 g de ungüento contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 3 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento contiene:
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 0,3 g
Excipientes: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario c.s.

Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario con 5 mL
Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Fluoroquinolonas; Ciprofloxacino.
Código ATC: S01AE03

Mecanismo de acción:
Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano.

Mecanismo de resistencia:
La resistencia a ciprofloxacino precisa la presencia de varias mutaciones simultáneas tanto en la DNA-girasa como en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como alteración en la permeabilidad (frecuente en P.aeruginosa) y las bombas de expulsión también pueden afectar a la sensibilidad de ciprofloxacino.
Se ha descrito resistencia cruzada entre ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción de ciprofloxacino no se esperan resistencias cruzadas con el resto de antimicrobianos.

Puntos de corte:
Para la mayoría de los antimicrobianos tópicos no hay datos farmacológicos ni datos que correlacionen el tratamiento con el resultado.
Por esta razón el EUCAST propone que se utilicen los puntos de corte epidemiológicos para indicar la sensibilidad de los antimicrobianos tópicos.
Puntos de corte epidemiológicos (ECOFF ≤ mg/L) fijados por el EUCAST:

Corynebacterium ND
Staphylococcus spp. 1 mg/L
Streptococcus pneumoniae 2 mg/L
Citrobacter freundii ND (solo para solución oftálmica)
Haemophilus influenzae 0,064 mg/L
Escherichia coli 0,064 mg/L
Klebsiella pneumoniae 0,125 mg/mL
Moraxella catarrhalis 0,125 mg/l
Morganella morganii 0,125 mg/L (solo para solución oftálmica)
Proteus mirabili 0,064 mg/mL (solo para solución oftálmica)
Pseudomonas aeruginosa 0,5 mg/L
Serratia marcescens ND

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local sobre resistencia, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de ciprofloxacino en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos. La lista de microorganismos que se presenta a continuación corresponde a infecciones externas del ojo.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
Microorganismos Gram positivos aerobios:
Corynebacterium spp.
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina - SASM)
Staphylococcus spp. coagulasa-negativa (sensible a meticilina - SESM)
Staphylococcus epidermidis (sensible a meticilina)
Streptococcus pneumoniae

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Citrobacter freundii (solo para solución oftálmica)
Haemophilus influenzae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii (solo para solución oftálmica)

Proteus mirabilis (solo para solución oftálmica)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

ESPECIES EN LA CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA:
Microorganismos Gram positivos aerobios:
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina – SARM)
Staphylococcus epidermidis (resistente a meticilina - SERM)
Staphylococcus spp. coagulasa-negativa (resistente a meticilina)

Población pediátrica
Solución oftálmica: Se determinó la eficacia de Ciproval® en 230 niños de entre 0 y 12 años de edad.
Ungüento oftálmico: Se determinó la eficacia de Ciproval® en 103 niños de entre 1 y 12 años de edad.

Propiedades farmacocinéticas
No se han realizado estudios de absorción con el ungüento en humanos.
La concentración de ciprofloxacino que se alcanza en la película lagrimal, la córnea y la cámara anterior es de diez a varios cientos de veces superior a la CMI90 para los patógenos oculares sensibles.
Después de la aplicación tópica de 1 gota cada 15 minutos durante 1 hora y luego cada hora durante 10 horas, las concentraciones medias de ciprofloxacino en tejidos con estoma corneal fueron de alrededor de 5,28 mcg/g.
La concentración media en tejido corneal es de 8,82 mcg/g después de 2 gotas cada 4 horas durante 24 horas, y aumenta a 166 mcg/g y 938 mcg/g después de 2 gotas cada 15 minutos durante 4 horas en córneas normales y con abrasión, respectivamente.
Los datos farmacocinéticos de las lágrimas dan un valor de 16 mcg/mL 4 horas después de una gota de ciprofloxacino en voluntarios sanos.
La absorción sistémica de ciprofloxacino tras administración oftálmica es baja. Los niveles plasmáticos de ciprofloxacino después de siete días de dosificación oftálmica programada, comprendían desde cantidades no cuantificables (< 1,25 ng/mL) a 4,7 ng/mL. Concentraciones plasmáticas máximas medicas son inferiores a 2,5 ng/mL tras la administración con la posología para conjuntivitis o con la administración intensiva en úlceras corneales. Las concentraciones plasmáticas promedio de ciprofloxacino son aproximadamente 450 o 1000 veces menores que las observadas tras una dosis oral única de 250 mg o 500 mg de ciprofloxacino, respectivamente.
No se dispone de datos farmacocinéticos en relación con su utilización en niños.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Únicamente se observó toxicidad para el desarrollo en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Indicaciones:

CIPROVAL® Oftálmico contiene un antibiótico (ciprofloxacino) que pertenece a un grupo de medicamentos llamado fluoroquinolonas, que actúa frente a determinados microorganismos que causan infección en los ojos.

CIPROVAL® solución oftálmica: está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, neonatos (0-27 días), lactantes (28 días a 23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12 a menos de 18 años): úlceras corneales, queratitis, abscesos corneales y conjuntivitis bacteriana purulenta, producidas por bacterias sensibles.

CIPROVAL® ungüento oftálmico: está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños a partir de 1 año: conjuntivitis bacteriana purulenta y blefaritis producidas por bacterias sensibles.

Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

CIPROVAL® solución oftálmica:

Posología:
Adultos, neonatos (0-27 días), lactantes (28 días a 23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-menor de 18 años)

Abscesos corneales:
CIPROVAL® solución oftálmica debe ser administrado según los siguientes intervalos, incluso durante la noche:
- El primer día, instilar dos gotas en el ojo afectado cada 15 minutos, durante las primeras seis horas, y después dos gotas cada 30 minutos durante el resto del día.
- El segundo día instilar dos gotas en el ojo afectado cada hora.
- Desde el tercer día hasta el 14, instilar dos gotas en el ojo afectado cada 4 horas. En caso necesario, se podrá extender el tratamiento más de 14 días.

Conjuntivitis bacteriana purulenta, úlceras corneales y queratitis:
Durante los dos primeros días, instilar una o dos gotas en el ojo(s) afectado(s) cada 2 horas, durante el día, y a partir del tercer día una o dos gotas cada 4 horas durante el día, hasta que la infección bacteriana se haya resuelto.

CIPROVAL® ungüento oftálmico:

Adultos y niños a partir de 1 año:
La posología recomendada consiste en aplicar una cantidad de aproximadamente 1 cm de ungüento en el saco conjuntival (o en el margen parpebral en caso de blefaritis) 3 veces al día durante dos días y 2 veces al día durante los siguientes cinco días. La posología puede modificarse a criterio médico.
Uso en niños menores de 1 año:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pomada oftálmica en niños menores de 1 año.
Uso en pacientes de edad avanzada:
Según los resultados de estudios clínicos realizados, no es necesario ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada.
Uso en insuficiencia hepática y renal:
No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con disfunción hepática o renal.

Forma de administración
Vía oftálmica
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
Evite colocar cualquier superficie con la punta del pomo o frasco para evitar una posible contaminación del contenido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes
Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
En ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron molestia ocular, disgeusia y depósitos corneales, que ocurrieron aproximadamente en un 6%, 3% y 3% de los pacientes, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio:
Muy frecuentes (≥1/10)

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.
Las reacciones adversas se han observado en ensayos clínicos y notificaciones espontáneas postcomercialización.
Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso oftálmico de este medicamento:

Sistema de Clasificación por Órganos	**Frecuencia**
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: cefalea Raras: mareo
Trastornos oculares	Frecuentes: depósitos corneales, molestia ocular, hiperemia ocular Poco frecuentes: queratopatía, queratitis puntiforme infiltrados corneales, manchas corneales, fotofobia, agudeza visual disminuida, edema palpebral, visión borrosa, dolor ocular, ojo seco, hinchazón ocular, prurito en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, secreción ocular, costra en margen de párpado, exfoliación palpebral, edema conjuntival, eritema del párpado Raras: toxicidad ocular, queratitis, conjuntivitis, alteración corneal, defecto del epitelio corneal, diplopía, hipoestesia del ojo, astenopía, orzuelo, irritación ocular, inflamación ocular, hiperemia conjuntival.
Trastornos del oído y del laberinto	Raras: dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: hipersecreción de senos paranasales, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: disgeusia Poco frecuentes: nauseas Raras: diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras: dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras: intolerancia a los medicamentos
Exploraciones complementarias	Raras: pruebas de laboratorio anormal

Se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Sistema de Clasificación por Órganos	**Reacciones adversas**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastorno tendinoso

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados:
Muy raramente con aplicación local de fluoroquinolonas se presenta rash (generalizado), epidermólisis tóxica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
En pacientes que recibían tratamiento sistémico con quinolonas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o laríngeo, disnea, urticaria y picor.
Se han notificado a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con fluoroquinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas

roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles. Hasta la fecha, los datos no han demostrado una relación clara entre CIPROVAL® Oftálmico y reacciones adversas musculoesqueléticas y del tejido conectivo.
Se han observado precipitados blancos oculares (restos de medicamentos) en pacientes con úlcera de córnea y tras administración frecuente de este medicamento, los cuales desaparecieron después de la aplicación continua de CIPROVAL® Oftálmico. El precipitado no impide continuar usando este medicamento, ni afecta negativamente al curso clínico del proceso de recuperación.
En casos aislados con ciprofloxacino oftálmico se han observado visión borrosa, disminución de la agudeza visual y residuo de medicamento.
En pacientes tratados con quinolonas sistémicas se ha observado fototoxicidad moderada o grave. Sin embargo, las reacciones de fototoxicidad a ciprofloxacino son poco frecuentes.

Población pediátrica
Solución oftálmica:
Se determinó la seguridad y eficacia de CIPROVAL® Oftálmico en 230 niños de entre 0 y 12 años de edad. En este grupo de pacientes no se notificaron reacciones adversas graves debidas al medicamento.
Ungüento oftálmica:
Se determinó la seguridad y eficacia de ciprofloxacino pomada en 103 niños de entre 1 y 12 años de edad. No se notificaron reacciones adversas graves debidas al medicamento en este grupo de pacientes.

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

Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.
Cuando a juicio clínico sea necesario, los pacientes deben ser examinados con técnicas de aumento, tales como biomicroscopía con lámpara de hendidura y si procede, tinción con fluoresceína.

Queratitis y solución oftálmica:
Este medicamento debe utilizarse solo en queratitis si existe alguno de estos factores de riesgo para desarrollar infección ocular: uso de lentes de contacto, patología de superficie ocular, trauma ocular y cirugía ocular.

Resistencias bacterianas y sobreinfecciones:
La elección de tratar un paciente con solución oftálmica o ungüento oftálmico de ciprofloxacino debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar fluoroquinolonas como agente antibacteriano teniendo en cuenta el tipo de infección, y considerando que este antibiótico oftálmico debe utilizarse especialmente para infecciones oculares graves producidas por bacterias, y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes a ciprofloxacino.
Cuando se esté utilizando este medicamento, hay que tener en cuenta el riesgo de paso nasofaríngeo que puede contribuir a la aparición y difusión de resistencia bacteriana.
Como ocurre con otras preparaciones antibacterianas, su uso (especialmente en tratamientos prolongados o repetidos) puede llevar a un sobrecrecimiento de cepas bacterianas no sensibles u hongos. Si se produce una sobreinfección, debe instaurarse una terapia apropiada.

Hipersensibilidad:
Se debe interrumpir el uso de ciprofloxacino en cuanto aparezca erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se han observado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o laríngeo, disnea, urticaria y picor. Sólo unos pocos pacientes presentaban historial de reacciones de hipersensibilidad.
Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a ciprofloxacino pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, puede aparecer inflamación y

rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, se deberá suspender el tratamiento con CIPROVAL® Oftálmico cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.
Debido al muy bajo nivel de absorción sistémica del ciprofloxacino tras la administración oftálmica no son de esperar artropatías, sin embargo los datos clínicos disponibles en niños son limitados.

Población pediátrica:
CIPROVAL® ungüento oftálmico: No hay experiencia en niños menores de 1 año. CIPROVAL® Solución Oftálmica: La experiencia clínica en niños menores de un año, especialmente en neonatos, es muy limitada.

No se recomienda la utilización de Ciproval® Oftálmico en neonatos con oftalmia neonatal (conjuntivitis del recién nacido) puesto que no se ha evaluado en estos pacientes. Los neonatos con oftalmia neonatal (conjuntivitis del recién nacido) deben recibir tratamiento apropiado para esta afección.

Lentes de contacto:
No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por este motivo, debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto durante el tratamiento con este medicamento.

Advertencias sobre excipientes de Ciproval® Oftálmico:
Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS
La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier otro ungüento o solución oftálmica, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos o estos son limitados relativos al uso de CIPROVAL® Oftálmico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en término de toxicidad para la reproducción. Se espera que la exposición sistémica a ciprofloxacino sea baja tras administración tópica.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo, a menos que el beneficio del tratamiento supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:
El ciprofloxacino se excreta en la leche materna tras la administración oral. Se desconoce si tras la administración oftálmica el ciprofloxacino se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Por ello se recomienda precaución cuando se administra este ungüento o solución durante el periodo de lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de la administración tópica de CIPROVAL® sobre la fertilidad. La administración oral en animales no sugiere efectos perjudiciales directos para la fertilidad.

Interacciones:

No se ha realizado estudios de interacciones.
Dada la baja concentración sistémica de ciprofloxacino después de su administración oftálmica, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis.
Una sobredosis oftálmica de CIPROVAL® Oftálmico puede eliminarse del ojo(s) con agua templada. Teniendo en cuenta las características de este medicamento, no son de esperar efectos tóxicos con el uso oftálmico del mismo, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un tubo o frasco. En todos los casos el tratamiento es complementario y sintomático.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener lejos del alcance de los niños
Mantener en el envase original
No use este producto después de la fecha de vencimiento
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

CIPROVAL ÓTICO

Antibiótico ótico

Descripcion:

CIPROVAL ótico contiene ciprofloxacino, un agente antibacteriano sintético de amplio espectro

Composición:

Cada 100 ml de solución estéril para gotas óticas contienen:
Ciprofloxacino 0,30 g (Como Clorhidrato)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

CIPROVAL® ÓTICO (ciprofloxacino solución ótica) contiene clorhidrato de ciprofloxacino, un agente antimicrobiano sintético.
Ciprofloxacino, es una fluoroquinolona disponible como la sal clorohidrato monohidrato de 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3- ácido quinolincarboxílico de ácido. Su fórmula molecular es C17H18FN3O3 • HCl • H2O, y el peso molecular es 385,82.

MICROBIOLOGÍA
Ciprofloxacino ha demostrado ser activo contra la mayoría de las bacterias responsables de la otitis externa, como:

• Staphylococcus aureus
• Pseudomonas aeruginosa.

Se ha demostrado mediante estudios in vitro, que existe desarrollo de resistencia cruzada entre ciprofloxacino y el resto de las fluoroquinolonas. La aparición de resistencia bacteriana a las quinolonas puede desarrollarse mediante mecanismos cromosómicos o a través de plásmidos.

MECANISMO DE ACCIÓN
La acción bactericida de ciprofloxacino resulta de la interferencia con la enzima ADN girasa, que es necesaria para la síntesis del ADN bacteriano.

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, es diferente a la de los macrólidos. Por lo tanto, ciprofloxacino puede ser activo contra patógenos que son resistentes a estos antibióticos, y estos antibióticos pueden ser activos contra patógenos que son resistentes a ciprofloxacino.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino no fueron medidas después de una administración de 0,25 ml de Ciprofloxacino (dosis total: 0,5 mg de ciprofloxacino). Sin embargo, la concentración plasmática máxima de

ciprofloxacino se prevé que sea inferior a 5 ng / ml, tras la administración ótica.

Indicaciones:

CIPROVAL solución ótica es una quinolona antimicrobiana indicada en el tratamiento de infecciones óticas causadas por gérmenes sensibles a ciprofloxacino.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos: 3-7 gotas en el conducto auditivo externo tres veces al día durante 7 a 14 días.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Ciprofloxacino o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Se han realizado ocho pruebas de mutagenicidad *in vitro* con ciprofloxacino y los resultados de estas pruebas se enumeran a continuación:
Salmonella / prueba de microsoma (Negativo)
Ensayo de reparación del ADN en *E. coli* (Negativo)
Ensayo de mutación de Linfoma en ratón (Positivo)
Ensayo sobre la célula HGPRT del hámster chino V79 (Negativo)
Ensayo de transformación celular en el embrión de hamster sirio (Negativo)
Ensayo de mutación Puntual en Saccharomyces cerevisiae (Negativo)
Ensayo de entrecruzamiento mitótico y conversión genética en *S. cerevisiae* (Negativo)
Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos rata (Positivo)

Dos de las ocho pruebas *in vitro* fueron positivas, pero los resultados de las siguientes tres pruebas *in vivo* dieron resultados negativos:
Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata
Ensayo de micronúcleos (ratones)
Prueba dominante letal (ratones).

Estudios de fertilidad realizados en ratas con dosis orales de ciprofloxacino de hasta 100 mg/kg/día, no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad. Esto equivale a más de 100 veces la dosis máxima recomendada en el tratamiento de la otitis externa, asumiendo la absorción total de ciprofloxacino ótico dos veces al día.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron dolor en el lugar de la aplicación, prurito en el oído, sobreinfección por hongos en el oído y dolor de cabeza, cada uno de estos efectos adversos presento una incidencia de aproximadamente 2-3%.

Precauciones y Advertencias:

Sólo para uso ótico
CIPROVAL solución ótica está destinado sólo para uso tópico en el canal auditivo, no está formulado para la inyección, inhalación o uso oftálmico.

Se debe descontinuar el tratamiento con CIPROVAL® ótico a la primera aparición de prurito o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Al igual que con otros preparados antibacterianos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo levaduras y hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe suspender el tratamiento con CIPROVAL y debe instituirse una terapia alternativa.

Si la infección no mejora después de una semana de tratamiento, los cultivos pueden ayudar a guiar el tratamiento posterior.

Uso pediátrico:
La seguridad y eficacia de Ciprofloxacino ótico en lactantes menores de un año de edad no
Ha sido establecido. Por lo tanto, el uso de la solución ótica no se recomienda en niños menores de 1 año de edad.

No hay evidencia de que la administración ótica de las quinolonas tenga algún efecto sobre las articulaciones que soportan peso, a pesar de que la administración sistémica de algunas quinolonas ha demostrado que causa artropatía en animales inmaduros.

Uso en pacientes geriátricos:
No se observaron diferencias en la seguridad y eficacia de ciprofloxacino solución ótica entre pacientes geriátricos y pacientes jóvenes.

Información para los pacientes
Los pacientes deben ser advertidos de que CIPROVAL® solución ótica es sólo para uso ótico. No debe ser usado por inhalación, inyectable o por vía oftálmica.

Los pacientes deben de ser advertidos de interrumpir el tratamiento con CIPROVAL® solución ótica ante la primera aparición de alguna erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad

CIPROVAL® solución ótica debe utilizarse durante el tiempo recetado, aunque los síntomas mejoren.

El paciente debe ser aconsejado de seguir las siguientes instrucciones mientras está en tratamiento con CIPROVAL® Ótico.

• Lavarse las manos antes de usarlo.
• Caliente el recipiente, tomando el frasco entre las manos durante al menos por un minuto antes de la aplicación; esto con el fin de minimizar los posibles mareos que se puedan producir tras la instilación de una solución ótica fría en el canal auditivo.
• El paciente debe recostarse con el oído afectado hacia arriba, para luego depositar las gotas de CIPROVAL® Solución Ótica en el oído. Mantenga esta posición durante al menos un minuto para facilitar la penetración de las gotas en el oído.
• Repetir, si es necesario, en el otro oído.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Embarazo Categoría C. Estudios de reproducción animal no se han realizado con ciprofloxacino solución ótica. Tampoco existen estudios adecuados y bien controlados con ciprofloxacino solución ótica en mujeres embarazadas. Se debe tener precaución cuando se utiliza CIPROVAL® solución ótica en mujeres embarazadas.

Lactancia: Ciprofloxacino se excreta en la leche materna tras su administración oral o intravenosa. No se sabe si ciprofloxacino se excreta en la leche materna después del uso ótico. Debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones medicamentosas con la aplicación ótica de ciprofloxacino.

Sobredosificación:

No existe información sobre la sobredosis de ciprofloxacino de uso tópico en humanos, además tras la ingestión accidental de la solución ótica es poco probable la aparición de efectos adversos, debido a la limitada cantidad de ciprofloxacino en la solución.

En caso de producirse la ingesta accidental del contenido de CIPROVAL® Solución Ótica, se recomienda el monitoreo del paciente y en caso de presentar algún síntoma, instaurar el tratamiento de soporte y apoyo que fuera necesario.

Almacenaje:

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

CLAVINEX DUO CD

Antibiótico

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Amoxicilina 875 mg
Ácido Clavulánico 125 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Clavinex Duo CD: Envase con 14 y 20 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

CLAVINEX DUO CD es una asociación de Amoxicilina con ácido clavulánico, el primero es un derivado semi-sintético de la penicilina, estable a pH ácido. Por su parte el ácido clavulánico, también estable a pH ácido, es un inhibidor de beta-lactamasas, lo que aumenta la actividad antibacteriana de los antibióticos beta-lactámicos. El resultado de la asociación es una ampliación del espectro de actividad de Amoxicilina, volviéndose activa contra cepas productoras de beta-lactamasas.
Se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles productoras de -lactamasas como *H. influenzae, M. catarrhalis, H. parainfluenzae, K. pneumoniae, o S. aureus* susceptible a meticilina y *S. Pneumaniae*, incluidas cepas con susceptibilidad reducida a la penicilina.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de CLAVINEX DUO CD es el mismo que el de Amoxicilina por sí sola. Se sabe que Amoxicilina se une reversiblemente a una serie de enzimas que se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias (PBPs); estas enzimas están involucradas en los procesos de síntesis de la pared celular y de la división celular. Amoxicilina actuaría como un análogo estructural de uno de los sustratos de estas enzimas, produciéndose una interferencia en la síntesis de la pared celular, dando como resultado una pared celular defectuosa e inestable osmóticamente. Luego de esto la muerte de la bacteria ocurre mediante un proceso de lisis mediado por autolisinas como las peptidoglicano hidrolasas.
El ácido Clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a beta-lactamasas tipo I mediadas por cromosomas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
• La absorción de CLAVINEX DUO CD después de la administración oral del medicamento es buena. La administración de clavulanato de potasio concomitante con amoxicilina no afecta la farmacocinética de esta última, sin embargo, la administración concomitante de amoxicilina puede reportar un incremento en la absorción gastrointestinal y eliminación renal de clavulanato de potasio comparado con la administración de clavulanato de

potasio solo. Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio son generalmente estables en presencia de secreciones gástricas ácidas y son bien absorbidos después de una administración oral. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción y disminuye las intolerancias gastrointestinales de la asociación.

Distribución
• El peak de concentración plasmática tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico se alcanza entre 1 - 2,5 horas luego de la administración oral. Amoxicilina se une a las proteínas plasmáticas en un 17 - 20% y el ácido clavulánico en un 22 - 30%. Ambos cruzan la placenta y son distribuidos en bajas concentraciones en la leche. Amoxicilina/Ácido Clavulánico es capaz de atravesar el líquido cerebro espinal, pero las concentraciones alcanzadas son menores a la CIM de las bacterias habituales en dicha localización. La asociación posee buena distribución en la mucosa bronquial, fluido peritoneal y líquido pleural.

Metabolismo:
• Posee un tiempo de vida media de 1 hora para ambos compuestos y el ácido clavulánico posee extenso metabolismo hepático.

Excreción:
• Las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y ácido clavulánico declinan ambas de una manera bifásica y las vidas medias son similares. Luego de una administración oral en adultos con función renal normal, la vida media de eliminación de la amoxicilina es de 1 - 1,3 horas; el ácido clavulánico tiene una vida media de distribución de 0,28 horas y una vida media de eliminación de 0,78 - 1,2 horas. Los metabolitos de clavulanato de potasio no han podido ser aislados, aunque parece ser extensamente degradado. En adultos con función renal normal, la excreción urinaria, de amoxicilina y ácido clavulánico a las 6 - 8 horas corresponde a 50 a 73% y de 25 a 45% respectivamente. En pacientes con función renal deteriorada, las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y de ácido clavulánico son altas y las vidas medias de eliminación se prolongan, sin embargo, algunos pacientes no requieren disminución de la dosis a menos que el daño sea severo.

Indicaciones:

CLAVINEX DUO CD está indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas por cepas productoras de betalactamasas, del tracto respiratorio (incluyendo oído y nariz), del tracto urinario, de la piel y tejidos blandos, sepsis intraabdominal y osteomielitis, causados por organismos sensibles a la asociación determinado por antibiograma.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis usual adultos:
La Dosis usual recomendada es de 875/125 mg (1 comprimido dispersable)cada 12 horas.
Los tratamientos no deben durar más de 14 días.

Los comprimidos deben ser colocados en un vaso con agua y desintegrados hasta su completa disolución.
Administrar por vía oral.

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente son diarrea / heces blandas, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas y urticaria.
Otras reacciones menos frecuentes son: malestar abdominal, anorexia, flatulencia dispepsia, gastritis, estomatitis, glositis, enterocolitis, lengua oscurecida, vaginitis, mareos, dolor de cabeza, fiebre leve y trombocitosis.
Además han sido reportados los siguientes efectos para la los antibióticos de la familia de las ampicilinas: anemia, incluyendo anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénico, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis, decoloración dental. Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen prurito, angioedema, eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada, vasculitis, dermatitis.
Otros efectos adversos reportados son los de tipo neurológico, donde se describe cefalea, somnolencia, confusión, ansiedad, agitación e insomnio.También se ha reportado nefrotoxicidad.

Precauciones y Advertencias:

Existe riego de experimentar reacciones alérgicas cruzadas con cefalosporinas si el paciente es alérgico a estas últimas.
A pacientes con mononucleosis no se aconseja administrar CLAVINEX DUO CD por aumento en la probabilidad de aparición de rash eritematoso. Debe administrarse con precaución en pacientes con falla hepática.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado efectos fetotóxicos, estos estudios no han sido confirmados en humanos, por ende no hay información suficiente para determinar su seguridad cuando se administra en mujeres embarazadas. Administrarse sólo cuando los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna, por lo que debe usarse con precaución en mujeres amamantando

Interacciones:

El uso concomitante de CLAVINEX DUO CD con antibióticos aminoglicósidos como amikacina, dibekacina, framivetina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, puede producir una perdida de la eficacia del tratamiento con aminoglicósidos.

La administración de CLAVINEX DUO CD junto con desogestrel, drospirenona, etinodiol diacetato, etonogestrel, etinil estradiol, levonorgestrel, mestranol, norelgestromin, noretindrona, norgestimato, norgestrel puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de los medicamentos mencionados.

Si CLAVINEX DUO CD se administra conjuntamente con acenocumarol se incrementa el riesgo de hemorragia, al igual que si se administra con warfarina; si se administra conjuntamente con alopurinol existe un aumento de la probabilidad de experimentar rash.

La concomitancia de CLAVINEX DUO CD y metotrexato aumenta la toxicidad de metrotrexato, al administrar con probenecid o con pimienta negra incrementa las concentraciones séricas de CLAVINEX DUO, su administración junto a la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. CLAVINEX DUO CD administrado en conjunto con venlafaxina aumenta el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico.

Sobredosificación:

Los primeros signos clínicos de una sobredosificación son dolor abdominal, vómitos, diarrea, rash, hiperactividad o somnolencia.
Existen pacientes donde se reportó nefritis intersticial resultando en oliguria, y en algunos casos se ha producido cristaluria que puede conducir a falla renal, producto de una sobredosis de la asociación.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe descontinuar la administración, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. En caso de falla renal, esta debería desaparecer con la discontinuación de la administración del medicamento.

Almacenaje:

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

CLONEX CD

Ansiolítico / Anticonvulsivante

Bibliografia:

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

Descripcion:

CLONEX CD contiene clonazepam, un anticonvulsivante, sedante, miorrelajante y con efecto ansiolítico

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Clonazepam 0,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido dispersable contiene:
Clonazepam 1 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido dispersable contiene:
Clonazepam 2 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

CLONEX CD 0,5 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
CLONEX CD 1 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
CLONEX CD 2 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas, tales como anticonvulsivante, sedante, miorrelajante y ansiolítico, que pueden deberse fundamentalmente a la inhibición postsináptica mediada por el GABA. Además estudios con animales, ponen de manifiesto efectos del clonazepam sobre la serotonina.

De acuerdo a datos obtenidos en animales y estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal o de otro tipo y ondas y puntas irregulares.
El clonazepam elimina de un modo más regular las alteraciones EEG generalizadas que las focales.

De acuerdo con estos resultados, el clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción exacto de clonazepam es desconocido, pero se piensa que sus propiedades farmacológicas están relacionadas con su capacidad para aumentar la actividad de ácido gamma amino-butírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el sistema nervioso central.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
Clonazepam se absorbe de forma rápida y casi total, posee una biodisponibilidad oral del 90 %. La concentración plasmática máxima se alcanza entre la primera y cuarta hora post administración.
Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado de equilibrio para un régimen de dosificación de una vez al día, son tres veces más altas que las alcanzadas después de una única dosis oral. La relación de acumulación pronosticada para regímenes de dosificación de 2 y 3 veces al día fueron respectivamente 5 y 7.
Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio tras dosis múltiples de 2 mg 3 veces al día por vía oral promediaron 55 ng/ml. La relación concentración plasmática-dosis de clonazepam es lineal. La concentración plasmática anticonvulsivante objetivo del clonazepam osciló de 20 a 70 ng/ml.

Distribución:
Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales. Posee un volumen de distribución de 3 L/Kg con una unión a proteínas plasmáticas del 82-86%. El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0,5-1 hora.

Metabolismo:
Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7-acetamino-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. El citocromo hepático C-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos.
Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

Excreción:
La vida media de eliminación es de 30-40 horas, con un aclaramiento de 55 ml/min.
En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces. El clonazepam no alterado que se excreta por la orina es generalmente menor al 2% de la dosis administrada.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Neonatos
La vida media de eliminación y valores de aclaramiento en los recién nacidos son similares a los descritos en los adultos.

Ancianos
La farmacocinética de clonazepam en pacientes de edad avanzada no ha sido establecida.

Pacientes con insuficiencia renal
La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de clonazepam. Basándose en el criterio farmacocinético no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con alteraciones en la función hepática
No se ha estudiado la farmacocinética de clonazepam en pacientes con alteraciones en la función hepática.

Indicaciones:

CLONEX® CD está indicado para el tratamiento de las crisis de pánico. Indicado, ya sea sólo o como co-adyuvante, en el tratamiento de las enfermedades epilépticas como:

• Ausencias típicas (pequeño mal)

• Ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut)
• Convulsiones mioclónicas
• Convulsiones atónicas
• Convulsiones tónico-clónicas (gran mal)
• Convulsiones parciales simples
• Convulsiones parciales complejas
• Convulsiones generalizadas tónico-clónicas secundarias

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Tratamiento de los ataques de pánico:

Dosis usual adultos:
Inicialmente 0.25 mg dos veces al día por tres días, luego 0.5 mg dos veces al día. La dosis se puede ir incrementando de 0.125 a 0.25 mg cada tres días hasta llegar a una dosis máxima de 4 mg día, dividido en tres tomas.

Cuando la terapia con clonazepam se va a discontinuar en pacientes con trastornos de pánico ó análogos, se debe discontinuar gradualmente de dosis de 0,125 mg 2 veces al día cada 3 días hasta que la droga es completamente eliminada.

Tratamiento como anticonvulsivante:

Dosis usual adultos:
Inicialmente 0.5 mg tres veces al día, la dosis se puede ir incrementando de 0.5 a 1 mg cada tres días, hasta llegar a una dosis máxima de 20 mg día, dividido en tres tomas.

Dosis pediátrica usual (como anticonvulsivante)
En niños mayores de 10 años o que pesen más de 30 Kg, la dosis recomendad es de 0,01 a 0,03 mg/Kg/día dividido en dos o tres dosis, la dosis se puede ir incrementando de 0,25 0,5 mg cada tres días, hasta llegar a una dosis máxima de 0,1 a 0,2 mg/Kg/día.

Contraindicaciones:

CLONEX® CD está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Clonazepam, a otras benzodiazepinas o a cualquier componente de la fórmula.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática grave, en coma, farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica.

Carcinogenesis:

Clonazepam y sus metabolitos no fueron mutagénicos en diferentes cepas bacterianas estudiadas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos años de duración con clonazepam. En un estudio crónico realizado durante 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento a la dosis máxima de 300 mg/kg/día.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg/día muestran una disminución en el número de gestaciones y en la supervivencia de las crías hasta el destete.

No se observaron efectos adversos materno o embrio-fetales en ratones o en ratas tras la administración oral de clonazepam durante la organogénesis a dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día respectivamente. En estudios con conejos tras la administración oral de clonazepam a dosis de 0,2, 1, 5, 10 ó 20 mg/kg/día se observaron malformaciones no relacionadas con la dosis (fisura del paladar, párpados abiertos, esternebras fundidas y defectos en las extremidades).

No se han realizado estudios toxicocinéticos con clonazepam y, por lo tanto, no se ha determinado el margen de seguridad para los efectos adversos observados en los estudios preclínicos. La relevancia de estos hallazgos para los pacientes no se conoce. Por ello, no puede descartarse la existencia de riesgo en el ser humano.

Reacciones Adversas:

Se han descrito las siguientes reacciones adversas cuando se administra clonazepam por vía oral.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis.

Trastornos psiquiátricos: disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión, desorientación, dependencia y síndrome de abstinencia.

En los pacientes tratados con CLONEX® CD puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente.

En raros casos se ha producido disminución de la líbido.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo, ataxia. Estos efectos secundarios son relativamente frecuentes. Suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Pueden prevenirse aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

En raros casos se ha observado cefalea y ataques epilépticos generalizados.

Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles, como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmus.

Se ha descrito amnesia anterógrada con la administración de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, y el riesgo de este efecto secundario aumenta conforme lo hace la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento.

En algunas formas de epilepsia puede producirse un aumento de la frecuencia de las crisis durante el tratamiento a largo plazo.

Trastornos oculares: es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles de la visión (diplopía).

Frecuente: nistagmus.

Trastornos cardiacos: se han descrito casos de insuficiencia cardiaca incluyendo parada cardiaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía i.v. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral previo, así como cuando se administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

Trastornos gastrointestinales: en raros casos se han observado náuseas y molestias epigástricas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: en raros casos se produce urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: relativamente frecuente aparece debilidad muscular. Este efecto secundario suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

Trastornos renales y urinarios: en raros casos puede producirse incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: en raros casos puede producirse disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: cansancio, efecto secundario relativamente frecuente que suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Exploraciones complementarias: en raros casos puede producirse una disminución en el recuento de plaquetas.

Población pediátrica
Trastornos endocrinos: se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: en los lactantes y niños pequeños, CLONEX® CD puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Precauciones y Advertencias:

Se han notificado casos comportamiento o pensamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de comportamiento o pensamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de comportamiento o pensamiento suicida.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de depresión y/o intento de suicidio.

Debe evitarse el uso concomitante de CLONEX® CD con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos tales como: sedación intensa, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular.

Al igual que sucede con todos los anticonvulsivantes, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con CLONEX® CD en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un "status" epiléptico. Si se considera reducir la dosis o suspender el medicamento, debe hacerse de forma paulatina. En estos casos está indicada una combinación con otros antiepilépticos.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes:
CLONEX® CD se debe utilizar con precaución en pacientes con apnea del sueño, insuficiencia pulmonar crónica, deterioro de la función renal o hepática, ataxia espinal o cerebelosa y antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Se considera que clonazepam es probablemente un agente no porfirogénico, aunque hay algunas evidencias contradictorias. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

La dosis de CLONEX® CD debe ajustarse individualmente con especial cuidado en los pacientes con neumopatías o hepatopatías, así como en quienes estén recibiendo antiepilépticos u otros fármacos de acción central. Los efectos sobre el aparato respiratorio pueden agravarse por obstrucciones preexistentes de las vías respiratorias o por daño cerebral, o si el paciente ha recibido otros fármacos que producen depresión respiratoria. Como norma, este efecto se puede evitar ajustando cuidadosamente la dosis de forma individual en cada paciente.

Uso pediátrico:
En lactantes y niños pequeños, CLONEX® CD puede causar un aumento de la producción de saliva y secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:
Generalmente en estos casos la dosis se debe reducir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
CLONEX® CD actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

Riesgo de dependencia:
Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psíquica. En particular, cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, es posible que aparezcan trastornos reversibles como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmus y visión doble (diplopía). Además, el riesgo de amnesia anterógrada, que puede ocurrir cuando se utilizan las benzodiazepinas a dosis terapéuticas, aumenta con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas. En algunos tipos de epilepsia, cuando el tratamiento es a largo plazo es posible un aumento en la frecuencia de los ataques.

El riesgo de dependencia, que aumenta en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogadicción.

Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado período de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se disminuye rápidamente o se suspende de forma brusca. Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, mialgias, ansiedad grave, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente.

En los casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca, debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento, incluso aunque haya sido de corta duración, finalizando siempre con una reducción gradual de la dosis diaria. El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta cuando las benzodiazepinas se utilizan junto con sedantes durante el día (tolerancia cruzada).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría D. A partir de los estudios preclínicos, no puede excluirse la posibilidad de que el clonazepam pueda provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las valoraciones epidemiológicas, existen indicios de que los fármacos antiepilépticos son teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar, a partir de los estudios epidemiológicos publicados, qué fármacos o combinaciones de fármacos son responsables de las alteraciones detectadas en los recién nacidos. Existe la posibilidad que estos defectos congénitos sean atribuibles en mayor medida a otros factores (p. ej.: factores genéticos) o a la propia epilepsia. En tales circunstancias, sólo se administrará CLONEX® CD a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto.

Durante el embarazo sólo se debe administrar CLONEX® CD cuando sea absolutamente necesario. La administración de dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades del latido fetal, así como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve o disminución de la capacidad de succión en el recién nacido. Debe tenerse presente que tanto el embarazo en sí como la suspensión brusca de la medicación pueden aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas.

Lactancia: Aunque se ha demostrado que el clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con CLONEX® CD no deben amamantar a sus hijos. Si el tratamiento con CLONEX® CD se considera absolutamente necesario, debe interrumpirse la lactancia materna.

Interacciones:

CLONEX® CD se puede administrar simultáneamente con uno o más fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues puede aumentar el riesgo de efectos secundarios. Si se decide asociar varios antiepilépticos u otro medicamento de acción central, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento concomitante con fenitoína o primidona puede cambiar las concentraciones plasmáticas de las mismas.

Los antiepilépticos tales como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico pueden aumentar el aclaramiento renal y por ello disminuir los niveles séricos de clonazepam cuando se administran simultáneamente.

La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un "status" epiléptico del tipo pequeño mal.

La fluoxetina y sertralina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no afectan a la farmacocinética del clonazepam cuando se administran conjuntamente.

Cuando se coadministra CLONEX® CD con depresores del SNC incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación, respiración y la hemodinámica pueden verse intensificados.

Sobredosificación:

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de CLONEX® CD rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Tratamiento general de la sobredosis:
Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.

Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado, como por ejemplo el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.

Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo, un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una vida media corta de alrededor de 1 hora. Por lo tanto, los pacientes a los que se les ha administrado flumazenilo requerirán monitorización después de que sus

efectos hayan desaparecido. Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como los antidepresivos tricíclicos

Almacenaje:

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

DUALTEN

Antihipertensivo

Descripcion:

DUALTEN contiene carvedilol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico no selectivo.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Carvedilol: 6,25; 12,5 ó 25 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Dualten 6,25 mg: Envase con 30 comprimidos
Dualten 12,5 mg: Envase con 30 comprimidos
Dualten 25 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Carvedilol es un bloqueador no selectivo del receptor Beta-adrenérgico, capaz de reducir la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación e inhibir el sistema reninaangiotensina- aldosterona mediante el beta-bloqueo, manteniendo la actividad de la renina plasmática reducida.

Se ha demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos:

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total. La frecuencia cardiaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionamiento renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías.

En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Se ha demostrado que carvedilol es capaz de reducir la precarga y la poscarga ventriculares.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Carvedilol es un bloqueador no selectivo del receptor beta-adrenérgico con actividad bloqueadora alfa1 y moderada actividad estabilizante de membrana. Carvedilol no posee actividad simpaticomimética intrínseca.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es de un 25% a un 35%. Los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 a 1.5 hora después de una dosis oral. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad ni a la concentración sérica máxima, pero si prolonga el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Distribución:
Carvedilol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 98 a 99%. El volumen de distribución es de aproximadamente 115 a 132 L y se halla aumentado, cuatro veces, en pacientes con cirrosis hepática.

Metabolismo:
Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, siendo una de las principales vías de metabolismo la oxidación de la cadena lateral y la hidroxilación del anillo aromático con la posterior glucuronidación y sulfatación.

La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Siendo, el metabolito 4'-hidroxifenol aproximadamente 13 veces más potente que carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. Sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxi-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

Las principales isoenzimas del citocromo P450 responsable del metabolismo del carvedilol son CYP2D6 y CYP2C9 y en menor medida del CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1. Carvedilol sufre amplio metabolismo hepático de primer paso, el cual es estereoselectivo dando como resultado un nivel plasmático de R (+)-carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayor que S (-)-carvedilol.

Carvedilol está sujeta al polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 lo que puede contribuir a la variabilidad interindividual en la farmacocinética de carvedilol. Metabolizadores pobres pueden presentar respuesta exagerada y/o toxicidad en comparación con los metabolizadores rápidos. El tiempo de vida media de carvedilol es de 6 a 10 horas.

Excreción:
Sólo el 16% de carvedilol se excreta en la orina, principalmente como metabolitos, y sólo pequeñas cantidades (menos de 1%) del fármaco se recupera en la orina como droga inalterada. A través de las heces se excreta el 60% de carvedilol.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia cardíaca:
Las concentraciones plasmáticas de carvedilol durante el estado estacionario se incrementan proporcionalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardiaca se han observado incrementos del área bajo la curva y la Cmax de hasta un máximo de 50% al 100% en comparación a los valores observados en pacientes sanos. El tiempo de vida media de carvedilol fue similar a la observada en sujetos sanos

Pacientes geriátricos:
El promedio de los niveles plasmáticos de carvedilol fueron un 50% mayor en comparación con los resultados obtenidos en pacientes jóvenes.

Insuficiencia hepática:
En los pacientes con insuficiencia hepática grave (cirrosis) se presenta un incremento en los niveles plasmáticos de carvedilol de 4 a 7 veces lo observado en sujetos sanos. Carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:
Aunque carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de carvedilol se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave. Según los datos registrados, se producen incrementos de aproximadamente del 40% y el 50% en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de los pacientes hipertensos con moderada a severa insuficiencia renal, sin embargo las áreas bajo la

curva son similares tanto en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, como en aquellos que no la poseen.

Indicaciones:

Tratamiento de Hipertensión esencial.
Tratamiento de la angina estable.
Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca congestiva sintomática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido.

Hipertensión esencial:
La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 6,25 mg dos veces al día con las comidas durante los 7 a 14 primeros días. Entonces se incrementa a 12,5 mg dos veces al día en caso de no controlar adecuadamente la presión sanguínea. Al cabo de 7 a 14 días se puede incrementarse la dosis a 25 mg dos veces al día si es tolerado y si la presión sanguínea aún no ha sido controlada.
La dosis máxima recomendada de 50 mg administrada una vez al día o en dosis divididas (2 veces al día).

Ancianos: la dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día, lo cual ha proporcionado un control satisfactorio en algunos pacientes. Si la respuesta no fuese la adecuada, la dosis puede ser ajustada a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada.

Tratamiento prolongado de la angina estable:
La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).
La dosis máxima recomendada para pacientes de edad avanzada es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática
La dosis debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca por el médico durante el período de ajuste a dosis más elevadas.

Antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol, la posología de digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA (en caso de que se haya recurrido a ellos) debe estabilizarse previamente. El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. En pacientes con un peso corporal inferior a 85 Kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 Kg.

Antes de cada aumento de dosis, el médico debería examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de la vasodilatación. Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca o la existencia de una retención de líquidos deberían ser tratados con mayores dosis de diuréticos, aunque ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir temporalmente su tratamiento. Si el tratamiento con Carvedilol fuera interrumpido durante más de dos semanas, la terapia debería reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas posológicas antes mencionadas. Inicialmente los síntomas de vasodilatación pueden corregirse mediante una reducción en la

dosis de diuréticos. Si los síntomas persisten, puede recurrirse a una reducción de la dosis de Carvedilol si fuera necesario. En estas circunstancias, la dosis de Carvedilol no debiera incrementarse hasta que no se haya conseguido estabilizar los síntomas de un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o derivados de la vasodilatación.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a carvedilol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cualquier condición bronco-espástica relacionada. Se han reportados muertes en pacientes asmáticos después de la administración de carvedilol.
- Shock cardiogénico o que presenten insuficiencia cardiaca descompensada que requieran de terapia inotrópica intravenosa. Estos pacientes deben primero terminar la terapia intravenosa antes de empezar el tratamiento con carvedilol.
- Bloqueo A - V de segundo o tercer grado.
- Severa falla hepática.
- Enfermedad nódulo sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Bradicardia severa.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
En estudios de dos años de duración, en donde se administró, en ratas, dosis de carvedilol de hasta 75 mg/kg/día (12 veces la dosis recomendad en humanos); y en ratones que recibieron dosis de hasta hasta 200 mg/kg/día (16 veces la dosis recomendad en humanos), carvedilol no tuvo ningún efecto cancerígeno.

Mutagénesis
Carvedilol fue negativo en las pruebas de genotoxicidad, incluida el test de Ames, el ensayo de mutagenicidad CHO/HGPRT y el ensayo in vitro de micronúcleos hámster, así como en los ensayos in vivo para determinar clastogenicidad en linfocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad
A dosis iguales o superiores a 200 mg/kg/día (mayor o igual a 32 veces la dosis recomendad en humanos) carvedilol fue tóxico para las ratas adultas (sedación, reducción de la ganancia de peso), lo que fue asociado a una reducción del número de apareamientos exitosos, el tiempo de apareamiento se prolongó y disminuyo significativamente los cuerpos lúteos e implantes por madre. No se observaron signos de toxicidad y/o deterioro de la fertilidad con dosis de hasta 60 mg/kg/día (10 veces la dosis recomendad en humanos).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras la administración de carvedilol se enumeran a continuación, agrupadas por grupo o sistema que afectan, además se destacan aquellas que se han reportado con mayor frecuencia tras la administración de carvedilol.

Sistema nervioso central:
Frecuentes: cefaleas, mareos, fatiga, astenia
Otras: estado de ánimo deprimido, somnolencia, hipoestesia, vértigo, hipocinesia, parestesias, pensamientos anormales.

Sistema cardiovascular:
Frecuentes: hipotensión postural, bradicardia, edema.
Otras: síncope, hipotensión, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías), angor pectoris, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o

fenómeno de Raynaud, insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de dosis, bloqueo AV, progresión de la insuficiencia cardiaca, palpitaciones, hipertensión.

Sistema respiratorio:
Frecuentes: disnea, tos.
Otras: Asma, obstrucción nasal.

Sistema gastrointestinal:
Frecuentes: molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas.
Otras: diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, melena, periodontitis, aumento de la bilirrubina.

Piel y anexos:
Otras: reacciones cutáneas (exantema alérgico, urticaria o prurito por ejemplo)

Bioquímica y hematología:
Otras: casos aislados de alteraciones en las transaminasas, trombocitopenia, leucopenia, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipervolemia, aumento de GGT, pérdida de peso, hiperpotasemia, elevación de la creatinina.

Otras reacciones:
Otras: artralgia, calambres musculares, reacciones alérgicas, hipovolemia, fiebre, alteraciones de la visión, disminución del lagrimeo, sequedad bucal, trastornos de la micción, anomalías de la función renal, impotencia sexual, disminución de la libido, irritación ocular, reacciones alérgicas, tinitus.

Metabólicos:
Frecuentes: hiperglucemia, incremento del peso corporal, incremento del nitrógeno ureico en sangre, incremento del nitrógeno no proteico, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

Experiencia post-Comercialización
Se ha informado de casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se han resuelto discontinuando el tratamiento. Se han reportado casos de anemia aplastica y severas reacciones cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson necrolisis epidérmica tóxica y eritema multiforme). Se han notificado de raros casos de reacciones de hipersensibilidad y neumonitis intersticial.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento
A los pacientes con enfermedad arterial coronaria, que están siendo tratados con carvedilol, se les debe advertir sobre los posibles efectos adversos relacionados con la discontinuación abrupta de este medicamento. Exacerbación de la angina, infarto al miocardio y arritmias ventriculares han sido reportadas en pacientes con angina, que realizaron una interrupción brusca del tratamiento con beta-bloqueadores. El infarto al miocardio y las arritmias ventriculares pueden ocurrir con o sin exacerbación previa de la angina de pecho. Como sucede con otros beta-bloqueadores, cuando se ha decidido suspender el tratamiento con carvedilol, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados y se aconseja limitar la actividad física al mínimo. El proceso de suspender el tratamiento y retirar el medicamento del paciente debe llevarse a cabo durante 1 a 2 semanas. Si empeora la angina de pecho o se desarrolla insuficiencia cardiaca aguda, se recomienda que, sin demora, reanudar el tratamiento con carvedilol, al menos temporalmente.

Bradicardia
Se ha visto que la administración de carvedilol puede causar bradicardia. Si el pulso cae por debajo de los 55 latidos / minuto, se recomienda reducir la dosis.

Hipotensión
De acuerdo a la información disponible, la administración de carvedilol podría causar hipotensión, ya sea postural o no. El riesgo de estos acontecimientos fue mayor durante los primeros 30 días de administración. Se recomienda comenzar con la dosis más baja, realizar la administración junto con los alimentos y realizar la titulación progresiva de carvedilol, con el fin de disminuir la probabilidad de síncope o de hipotensión excesiva. Durante el inicio del tratamiento, el paciente debe ser advertido de evitar situaciones como conducir o realizar

tareas peligrosas, donde pueden ocasionarse heridas graves como consecuencia de un eventual síncope.

Insuficiencia Cardíaca / retención de líquidos
El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos puede ocurrir durante el tratamiento con carvedilol. Si se producen estos eventos adversos, se recomienda incrementar la dosis de los diuréticos y la dosis de carvedilol no debe aumentar hasta que se alcance la estabilidad clínica. En ocasiones puede ser necesario bajar la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente el tratamiento.

La aparición de estos episodios no imposibilita una posterior valoración, o la respuesta favorable a la tratamiento con carvedilol. El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento a largo plazo, es más probable que se relacione con la enfermedad subyacente del paciente, que con el tratamiento con carvedilol.

Broncoespasmo no alérgico
Los pacientes con enfermedad bronco-espástica (bronquitis crónica y enfisema) deben, en general, no recibir beta-bloqueadores. Carvedilol puede ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad bronco-espástica, que no responden o no toleran, otros agentes antihipertensivos. Es prudente, que si se va a prescribir carvedilol, se utilice la dosis efectiva más baja, de modo que la inhibición de Beta-agonistas endógenos o exógenos se reduzca al mínimo. La dosis deberá reducirse si muestra señales de broncoespasmo durante la titulación de la dosis.

Control glucémico en la diabetes tipo 2
En general, los beta-bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de la hipoglucemia, especialmente la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retrasar la recuperación de los niveles de glucosa en la sangre. Los pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales, deben ser advertidos sobre estos posibles efectos adversos.

En pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes, la terapia con carvedilol puede llevar al empeoramiento del control de la glicemia, provocando la intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda la monitorización de los niveles de glucosa en sangre durante el inicio del tratamiento con carvedilol, lo mismo se recomienda si se requiere ajustar la dosis, o suspender el tratamiento.

En pacientes con hipertensión leve a moderada y diabetes tipo 2 bien controlada, carvedilol no tuvo efectos adversos sobre el control glucémico, con respecto a las mediciones de la HbA1c.

Enfermedad vascular periférica
Los beta-bloqueadores pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Se debe tener precaución en tales individuos.

Deterioro de la función renal
En raras ocasiones, el uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha asociado a deterioro de la función renal. Los pacientes de riesgo parecen ser aquellos con presión arterial baja (presión arterial sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En aquellos pacientes que experimentaron deterioro de la función renal, esta se recupero, cuando se dejó de administrar carvedilol. En los pacientes con estos factores de riesgo se recomienda el seguimiento de la función renal durante el inicio del tratamiento y la titulación de la dosis; si se produce el empeoramiento de la función, se recomienda la suspensión de la terapia con carvedilol.

Anestesia y Cirugía Mayor
Si se encuentra en tratamiento con carvedilol y este se va a continuar después de la intervención quirúrgica, debe ponerse especial cuidado cuando se administren agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica.

Tirotoxicosis
Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos clínicos del hipertiroidismo, como la taquicardia. La interrupción brusca del tratamiento con beta-bloqueadores puede estar seguida por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o una tormenta tiroidea.

Feocromocitoma
En pacientes con feocromocitoma, un agente bloqueante alfa adrenérgico debe ser prescrito antes de la utilización de cualquier agente beta-bloqueador. Aunque carvedilol tiene actividades farmacológicas bloqueantes tanto en receptores alfa como beta, no existe información acerca de experiencia clínica en esta condición. Por lo

tanto, se debe tener precaución en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de feocromocitoma.

Angina Prinzmetal
Los agentes con actividad beta-bloqueadora no selectiva pueden provocar dolor de pecho en los pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad -bloqueadora pueden impedir tales síntomas. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administre carvedilol a los pacientes con sospecha de angina Prinzmetal.

Riesgo de reacción anafiláctica
Los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a experimentar una de estas reacciones después de la administración de agentes beta-bloqueadores.

Uso en geriátricos
Con excepción de los mareos, los que se presentan con mayor incidencia en pacientes geriátricos hipertensos que en los pacientes jóvenes, no hay diferencias globales en la seguridad o eficacia del tratamiento con carvedilol en sujetos mayores en comparación a los pacientes jóvenes. Del mismo modo, en la experiencia clínica no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y sujetos más jóvenes, pero una mayor sensibilidad de de los pacientes geriátricos a carvedilol, no se puede descartar.

Uso pediátrico
La eficacia y seguridad de carvedilol en pacientes menores de 18 años de edad no ha sido establecida.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol sea teratogénico. Sin embargo los estudios en animales indicaron un incremento en las pérdidas post-implantación en ratas con dosis que equivalen a 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos; lo mismo en conejos con dosis que eran 25 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, también se aprecio una disminución del peso corporal fetal con dosis tóxica para la madre, 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos, acompañado de una elevación de la frecuencia de retraso en el desarrollo del esqueleto en los fetos (falta o retraso en el crecimiento de la 13a costilla). En ratas, la máxima dosis tolerada sin aparición de efectos adversos sobre el desarrollo fue de 60 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos); mientras que en conejos fue de 15 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Carvedilol se puede administrar durante el embarazo, siempre que los beneficios superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta o no en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que el carvedilol y/o sus metabolitos (así como otros Beta-bloqueadores) atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves que tiene los beta-bloqueadores en los lactantes, especialmente la bradicardia, debe tomarse una decisión; interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Interacciones:

Medicamentos Antidiabéticos
Los beta-bloqueadores parecen presentar un riesgo mínimo de alterar el control glucémico en pacientes no diabéticos, sin embargo se ha reportado hipoglucemia severa en pacientes diabéticos en tratamiento con algún beta-bloqueador. El bloqueo de los receptores beta-2 por los beta-bloqueadores no cardioselectivos durante los episodios de hipoglucemia inhibe la movilización de glucosa hepática, oculta las manifestaciones periféricas de la hipoglucemia (con la excepción de la sudoración) y conduce a hipertensión.

Los receptores beta-2 también están implicados en la secreción de insulina y por tanto los beta-bloqueadores pueden disminuir la tolerancia de la glucosa en los pacientes con diabetes tipo II. Por lo tanto, en pacientes que toman insulina o hipoglucemiantes orales, se recomienda el seguimiento regular de los niveles glucosa en

sangre.

Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)
El uso concomitante de algún AINE y un bloqueador beta-adrenérgico puede dar lugar a un aumento en la presión arterial, interfiriendo con el normal control de la presión arterial.

Broncodilatadores
El uso concomitante de un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos y un agonista beta-2 puede interferir con los efectos de cada fármaco, debido al antagonismo farmacológico. Además, en pacientes asmáticos o con EPOC, los beta-bloqueadores pueden producir broncoespasmo severo. Por lo tanto, el uso de beta-bloqueadores son contraindicados en pacientes tratados con agonistas beta-2.

Agentes hipotensores
Los pacientes que toman agentes con beta-bloqueadores con drogas capaces de agotar las reservas de catecolaminas (por ejemplo, reserpina y los inhibidores de la monoamino oxidasa) deben ser observados de cerca para detectar signos de hipotensión y / o bradicardia severa.

La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardiaco. Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con carvedilol y clonidina, el primero en ser retirado debería ser carvedilol con varios días de antelación antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.

Bloqueadores de los canales de calcio
La combinación de un bloqueador de los canales de calcio y un beta-bloqueador pueden ser útiles en el tratamiento de la angina de pecho o la hipertensión. Sin embargo, el uso concomitante de un bloqueador de canales de calcio y un beta-bloqueador puede producir hipotensión severa o poner en peligro el funcionamiento cardíaco. Estos efectos son más frecuentes en pacientes con deterioro de la función ventricular izquierda, arritmias cardíacas, o estenosis aórtica. Si este tipo de medicamento se van a combinar se recomienda monitorización del ECG y de la presión arterial.

Agentes Simpaticomiméticos:
Los agentes simpaticomiméticos causan un aumento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la presión arterial sistólica. Los efectos de estos agentes sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca son atenuados por la administración conjunta con beta-bloqueadores selectivos o no selectivos.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático
Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de carvedilol.

Hay que actuar con especial cuidado en el caso de pacientes que reciban inductores de oxidasas de función mixta, tales como rifampicina, puesto que pueden disminuir los niveles séricos de carvedilol, o inhibidores de oxidasas de función mixta, tales como cimetidina, puesto que pueden elevar sus niveles séricos.

La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70% aproximadamente. La cimetidina aumenta el área bajo la curva aproximadamente en un 30% pero no modifica la Cmax. No obstante, teniendo en cuenta la influencia relativamente pequeña que posee la cimetidina en la concentración de carvedilol, la interacción que se puede producir es mínima.

Amiodarona
La amiodarona y su metabolito des-etil-amiodarona, inhibidores de CYP2C9, son capaces de aumentar las concentraciones de carvedilol. La administración concomitante de inhibidores CYP2C9, como amiodarona u otros medicamentos como fluconazol con carvedilol puede aumentar los efectos de los beta-bloqueadores de carvedilol, resultando un mayor enlentecimiento de la frecuencia cardiaca o de la conducción cardiaca. Los pacientes que reciben este tipo de asociaciones deben ser observados para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardíaco.

Ciclosporina
En pacientes tratados con ciclosporina, trasplantados de riñón, y que padecían rechazo vascular crónico; se ha observado un pequeño aumento en la concentración promedio de ciclosporina, tras el inicio del tratamiento con carvedilol.

Glicósidos Digitálicos
Tanto los glucósidos digitálicos como los beta-bloqueadores son capaces de disminuir la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de bradicardia. Por lo tanto, un mayor seguimiento de los niveles de digoxina se recomienda al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con carvedilol.

Sobredosificación:

La sobredosis podría producir hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También se pueden producir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos y convulsiones generalizadas.

Tratamiento general de la sobredosis:
El paciente debe ser colocado en posición supina y, cuando sea necesario, se deberán realizar cuidados intensivos. El lavado gástrico o inducción farmacológica de emesis puede usarse poco después de haberse realizado la ingestión.

Los siguientes fármacos pueden ser administrados:

- Para la bradicardia excesiva: La atropina, 2 mg IV.
- Para apoyar la función cardiovascular: glucagón, de 5 a 10 mg IV rápidamente durante 30 segundos, seguido de una infusión continua de 5 mg / hora; Simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis según el peso corporal y el efecto.

Si la vasodilatación periférica predomina, puede ser necesaria la administración de adrenalina o noradrenalina. En caso de que la bradicardia sea resistente al tratamiento, la terapia de marcapasos debe ser considerada. En caso de producirse broncoespasmo, la administración de medicamento beta-simpaticomiméticos (en aerosol o IV) o aminofilina IV se debe considerar. En caso de convulsiones, se recomienda la inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

En caso de intoxicación grave, que incluye a pacientes con síntomas de shock, el tratamiento con antídotos debe continuarse durante un período suficientemente largo consistente con el tiempo de vida media de carvedilol (6-10 horas).

Almacenaje:

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

EUROCOR

Antihipertensivo

Descripcion:

EUROCOR contiene bisoprolol, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR 1,25 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 1,25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto EUROCOR 2,5 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 2,5 mg
Excipientes c.s

Cada comprimido recubierto EUROCOR 5 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto EUROCOR 10 mg contiene:
Bisoprolol Fumarato: 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EUROCOR 1,25 mg x 14 comprimidos recubiertos
EUROCOR 2,5 mg x 35 comprimidos recubiertos
EUROCOR 5 mg x 35 comprimidos recubiertos
EUROCOR 10 mg x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Bisoprolol fumarato es un bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo, sin actividad estimuladora intrínseca de membrana y de efecto estabilizador de membrana relevante. Muestra una baja afinidad a los receptores beta2 de la musculatura lisa bronquial y vascular así como por los receptores beta2-implicados en la regulación metabólica.
Por lo tanto, no es de esperar que Bisoprolol fumarato afecte la resistencia de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta2. Su selectividad beta1 se extiende más allá del rango de dosis terapéuticas.
Bisoprolol no presenta un efecto inotrópico negativo pronunciado.

MECANISMO DE ACCIÓN
Bisoprolol fumarato se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. Al igual que con otros agentes beta1 bloqueadores, el modo de acción en la hipertensión no es claro, pero se sabe que Bisoprolol fumarato deprime considerablemente los niveles plasmáticos de renina.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, Bisoprolol fumarato reduce la frecuencia cardíaca y el volumen de eyección y por lo tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuye la resistencia vascular periférica inicialmente aumentada. Por lo tanto Bisoprolol fumarato es eficaz en la eliminación o reducción de los síntomas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción
Bisoprolol fumarato se absorbe casi completamente y presenta una biodisponibilidad de alrededor del 90% tras la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos La vida media en plasma de 10-12 horas le da 24 horas de efectividad después de la administración una vez al día.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de Bisoprolol fumarato es de aproximadamente 30%. El volumen de distribución es de 3,5 l/kg.

Eliminación
Bisoprolol fumarato es eliminado del organismo por dos vías. 50% se metaboliza por el hígado a metabolitos inactivos que luego son excretados por los riñones. El restante 50% es excretado por los riñones de forma inalterada. Dado que la eliminación se lleva a cabo en los riñones y el hígado en la misma medida, un ajuste de la dosis no es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. El clearance total es de aproximadamente 15 l / h.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III):
Los niveles plasmáticos de Bisoprolol fumarato son más altos y la vida media se prolonga en comparación con voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 +/-21 ng / ml a una dosis diaria de 10 mg y la vida media es de 17+/-5 horas.

Insuficiencia hepática / renal:
Dado que la eliminación se lleva a cabo en los riñones y en el hígado en la misma medida un ajuste de la dosis no es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiada.

Ancianos:
La cinética de Bisoprolol fumarato es lineal e independiente de la edad.

Indicaciones:

Bisoprolol fumarato está indicado en:
- Tratamiento de la hipertensión arterial
- Tratamiento de la cardiopatía coronaria
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable en combinación con inhibidores ACE, diuréticos y opcionalmente glucósidos cardiacos

Posología y Administración:

Administración: Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos:
Posología y forma de administración
Vía de administración: Vía oral
Bisoprolol fumarato debe tomarse por la mañana y puede ser tomado con alimentos. Ellos deben tragarse con líquido y no se deben masticar.
El tratamiento con Bisoprolol fumarato es generalmente un tratamiento a largo plazo.

Insuficiencia cardiaca crónica estable
El tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) se compone de un inhibidor de la ECA (o un bloqueador del receptor de angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un bloqueador beta, diuréticos y cuando sea apropiado glucósidos cardíacos. Los pacientes deben ser estables (sin insuficiencia aguda) cuando el tratamiento con Bisoprolol fumarato se inicia.
Se recomienda que el médico tratante tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

Empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, o bradicardia puede ocurrir durante el período de ajuste de la dosis y posteriormente.

Fase de ajuste de la dosis
El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con Bisoprolol fumarato requiere una fase de ajuste de dosis.
El tratamiento con Bisoprolol fumarato se debe iniciar con un ajuste gradual de acuerdo a los siguientes pasos:
- 1,25 mg una vez al día durante 1 semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para el tratamiento de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.
Estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y síntomas de empeoramiento de insuficiencia cardiaca se recomienda durante la fase de ajuste. Los síntomas pueden existir ya en el primer día después de iniciar la terapia.

Tratamiento de modificación
Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, la reducción gradual de la dosis puede ser considerada.
En caso de empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, hipotensión, o bradicardia, se recomienda reconsideración de la dosificación de los medicamentos concomitantes.
También puede ser necesario reducir temporalmente la dosis de Bisoprolol fumarato o considerar la descontinuación.
La reintroducción y/o el ajuste de la dosis de Bisoprolol fumarato siempre debe tenerse en cuenta cuando el paciente se estabiliza de nuevo.
Si la descontinuación se considera, se recomienda la disminución gradual de la dosis, ya que la retirada brusca puede conducir a un deterioro agudo de la condición de los pacientes.

Insuficiencia renal o hepática:
No hay información respecto a la farmacocinética de Bisoprolol fumarato en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. El ajuste de la dosis en estas poblaciones por lo tanto debe hacerse con precaución.

Ancianos:
No es necesario ajustar la dosis. Se recomienda comenzar con la menor dosis posible.

Niños menores de 12 años y adolescentes:
No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato, por lo tanto su uso no es recomendado para niños.

La hipertensión y la angina de pecho
Adultos: La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg por día. En los pacientes con cardiopatía isquémica, se recomienda que la retirada del tratamiento debe ser gradual durante 1-2 semanas. En algunos pacientes 5 mg por día puede ser suficiente. En pacientes con un deterioro en etapa final de la función renal (clearance de creatinina < 20 ml/min) o insuficiencia hepática, la dosis no debe exceder los 10 mg de Bisoprolol fumarato una vez al día.
Ancianos: No es necesario ajustar la dosis normalmente, pero 5 mg por día puede ser suficiente en algunos pacientes, como para otros adultos, la dosis puede tener que reducirse en casos de disfunción renal o hepática grave.
Niños menores de 12 años y adolescentes: No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato, por lo tanto su uso no puede ser recomendado para niños.

Contraindicaciones:

Bisoprolol fumarato está contraindicado en:
- Hipersensibilidad a Bisoprolol fumarato o a cualquier excipiente de la formulación
- Insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
- Shock cardiogénico
- Trastornos severos de la conducción aurícula-ventricular (bloqueo AV de segundo o tercer grado) , sin marcapasos
- Síndrome del nodo sinusal
- Bloqueo sino auricular
- Bradicardia significativa, inferior a 60 latidos por minuto previo al inicio del tratamiento
- Hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg)
- Asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa
- Oclusión arterial periférica avanzada y síndrome de Raynaud
- Feocromocitoma no tratado
- Acidosis metabólica

Reacciones Adversas:

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 < 1/1.000)
Muy raros (< 1/10.000)

Trastornos cardiacos
Muy frecuentes: bradicardia
Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Poco frecuentes: trastornos de la conducción auriculoventricular (AV)

Exploraciones complementarias
Raras: aumento de los triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: mareos, dolor de cabeza
Raros: síncope

Trastornos oculares
Raros: reducción del flujo lagrimal (para tener en consideración si el paciente usa lentes)
Muy raros: conjuntivitis

Trastornos auditivos y laberínticos
Raras: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historial de enfermedades obstructiva de las vías respiratorias
Raras: rinitis alérgica

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento

Piel y del tejido subcutáneo
Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, enrojecimiento, rash)
Muy raros: los beta-bloqueadores pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir erupciones similares a la psoriasis, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres

Trastornos vasculares
Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en la extremidades, hipotensión
Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos generales
Frecuentes: astenia, fatiga

Trastornos hepatobiliares
Raras: hepatitis

Aparato reproductor y desórdenes mamarios
Raros: alteraciones en la potencia sexual

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión
Raras: pesadillas, alucinaciones

Precauciones y Advertencias:

Bisoprolol fumarato debe ser usado con precaución en:

• Insuficiencia cardíaca crónica estable (Bisoprolol está indicado para el tratamiento, después de la fase de titulación inicial (ajuste de dosis)
• Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de la vía aérea)
• Diabetes Mellitus con grandes fluctuaciones en los valores de glucosa sanguínea: los síntomas de hipoglicemia pueden ser enmascarados.
• Ayuno estricto
• Terapia de desensibilización en curso
• Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado
• Flujo sanguíneo alterado en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (Angina de Prinzemetal)
• Enfermedad arterial periférica oclusiva (intensificación de los síntomas pueden suceder especialmente al comienzo de la terapia)
• Pacientes con psoriasis o con una historia de psoriasis solo pueden usar betabloqueadores como por ej. Bisoprolol fumarato después de un cuidadoso balance de los beneficios contra los riesgos implicados
• Anestesia general

Insuficiencia cardiaca
La estimulación simpática es un componente vital de apoyo a la función circulatoria en el entorno de la insuficiencia cardiaca congestiva, y el beta-bloqueo puede provocar una disminución adicional de la contractilidad del miocardio y causar insuficiencia más grave. En general, los agentes beta bloqueadores deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva evidente. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca compensada puede ser necesario utilizarlos. En tal situación, deben usarse con cautela.

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Bisoprolol fumarato en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:
-Diabetes Mellitus insulino dependiente(Tipo I)
-Función renal severamente dañada
-Función hepática severamente dañada
-Cardiomiopatía restrictiva
-Insuficiencia cardíaca congénita
-Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente importante.
-Infarto al miocardio en los últimos 3 meses

En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca
La continua baja de actividad del miocardio con beta-bloqueadores puede, en algunos pacientes, causar

insuficiencia cardiaca. En los primeros signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, la interrupción del Bisoprolol fumarato debe ser considerado. En algunos casos, la terapia con bloqueadores beta se puede continuar mientras que la insuficiencia cardíaca se trata con otros medicamentos.

Brusca interrupción de la terapia
La exacerbación de la angina de pecho, y, en algunos casos, el infarto de miocardio o arritmias ventriculares, se han observado en pacientes con enfermedad en las arterias coronarias después de la brusca interrupción del tratamiento con beta-bloqueadores. Estos pacientes deben, por lo tanto, ser advertidos contra la interrupción o suspensión del tratamiento sin la recomendación del médico. Incluso en pacientes sin enfermedad coronaria evidente, puede ser aconsejable disminuir gradualmente el tratamiento con Bisoprolol fumarato durante aproximadamente una semana con el paciente bajo observación cuidadosa. Si aparecen síntomas de abstinencia, el tratamiento debe reanudarse, al menos temporalmente.

Enfermedad vascular periférica
Los beta-bloqueadores pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Se debe tener precaución en estas personas.

Enfermedad broncoespástica
Pacientes con enfermedad broncoespástica debería, en general, NO RECIBIR beta-bloqueadores. Debido a su relativa selectividad beta 1, sin embargo, Bisoprolol fumarato puede ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad broncoespástica que no responden a, o que no pueden tolerar otros tratamientos antihipertensivos. Ya que la selectividad beta1 no es absoluta, se debe usar la menor dosis posible de Bisoprolol fumarato, comenzando la terapia con 2,5 mg. Un agonista beta 2 (broncodilatador) debe estar disponible

Anestesia y cirugía mayor
Si el tratamiento con Bisoprolol fumarato ha de mantenerse durante el período perioperatorio, se debe tener especial cuidado cuando sean utilizados agentes anestésicos que disminuyen la función miocárdica, tales como éter, ciclopropano y tricloroetileno.

Diabetes e hipoglicemia
Los beta-bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglicemia, especialmente la taquicardia. Betabloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglicemia inducida por insulina y retrasar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Debido a su selectividad beta 1, esto es menos probable con Bisoprolol fumarato. Sin embargo, los pacientes sometidos a hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales, deben ser advertidos sobre estas posibilidades y utilizar Bisoprolol fumarato con precaución.

Tirotoxicosis
Bloqueo beta-adrenérgico puede enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La interrupción brusca del bloqueo beta puede ser seguido por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede causar una tormenta tiroidea.

Falla de la función hepática o renal:
Se debe tomar la precaución de ajustar la dosis de Bisoprolol fumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones alérgicas:
Como con otros beta-bloqueadores, Bisoprolol fumarato puede aumentar ambos; la sensibilidad a los alergenos y la severidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre brinda el efecto terapéutico esperado.

Feocromocitoma:
En pacientes con feocromocitoma, Bisoprolol fumarato no debe ser administrado hasta después de efectuado un bloqueo del receptor alfa.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Bisoprolol fumarato ha sido utilizado en pacientes ancianos con hipertensión. Las tasas de respuesta y la media de la presión arterial sistólica y diastólica fueron similares a los descensos en los pacientes más jóvenes en los estudios clínicos en EE.UU. A pesar que ningún estudio dosis-respuesta fue realizado en pacientes de edad avanzada, hubo una tendencia para los pacientes mayores se mantengan las dosis más elevadas de Bisoprolol

fumarato.
Las reducciones observadas en la frecuencia cardíaca fueron ligeramente mayores en los ancianos que en los jóvenes y tiende a aumentar con el aumento de la dosis. En general, no existe disparidad en los informes de reacciones adversas o la deserción por razones de seguridad entre los pacientes mayores y menores.
No es necesario ajuste de la dosis según la edad.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes
Usar con precaución en el ajuste de la dosis de Bisoprolol fumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso pediátrico
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Bisoprolol fumarato tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos dañinos sobre el embarazo y/ o el feto/ recién nacido. En general, los bloqueadores beta-adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con el retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Los efectos adversos (por ejemplo, hipoglicemia y bradicardia) pueden ocurrir en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta-es necesario, se recomienda usar bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta1-selectivos.

Bisoprolol fumarato no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con Bisoprolol fumarato se considera necesario, el flujo sanguíneo útero-placentario y el crecimiento del feto deben ser monitorizados. En el caso de efectos nocivos en el embarazo o en el feto, tratamientos alternativos deben ser considerados. El recién nacido debe ser estrechamente monitorizados. Síntomas de hipoglicemia y bradicardia son normales que surjan dentro de los primeros 3 días.

Lactancia: No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Por lo tanto no se recomienda la administración de Bisoprolol fumarato durante la lactancia.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:
Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor medida, del tipo diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción aurículo-ventricular y la presión arterial. La administración intravenosa de verapamil en pacientes en tratamiento con beta-bloqueadores puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona):
Efectos sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular puede verse potenciada y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (por ejemplo, metildopa, moxonodine, rilmenidina):
El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por una disminución del tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, vasodilatación).
La interrupción brusca, particularmente si es previa a una discontinuación de un beta-bloqueador, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones para ser utilizado con precaución:
Antagonistas del calcio como los derivados de dihidropiridina con efectos inotrópicos negativos (por ejemplo, nifedipino). Nifedipino disminuye la contractilidad miocárdica al afectar la cantidad de calcio. Su uso concomitante en pacientes en tratamiento con betabloqueadores puede aumentar el riesgo de hipotensión y la reducción de la función de la bomba ventricular con un posible desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca latente. El negativo inotropismo de nifedipino puede precipitar o exacerbar la insuficiencia cardíaca.

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no se puede descartar un aumento en el riesgo de un mayor deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Medicamentos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona): Efectos sobre el tiempo de conducción auricular puede ser potenciado.

Beta-bloqueadores tópicos (por ejemplo, gotas oftálmicas para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos de Bisoprolol fumarato.

Medicamentos parasimpaticomiméticas: El uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular y el riesgo de bradicardia.

Insulina y antidiabéticos orales: Intensificación del efecto hipoglicemiante. El bloqueo de los beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión

Glucósidos digitálicos: Reducción de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas: Disminución del efecto hipotensor.

Derivados de la ergotamina: Exacerbación de trastornos circulatorios periféricos.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs): Los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor de Bisoprolol fumarato.

Agentes beta-simpaticomiméticos (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina): Combinados con Bisoprolol fumarato, pueden reducir el efecto de ambos agentes.

Simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa-adrenérgicos (por ejemplo, noradrenalina, adrenalina): En combinación con Bisoprolol fumarato puede enmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenérgicos de esos agentes causando aumento de la presión arterial y exacerbar claudicación intermitente (dolor muscular). Estas interacciones son consideradas como más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Las dosis más altas de efedrina puede ser necesaria para el tratamiento de reacciones alérgicas.

El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros fármacos con potencial de disminuir la presión arterial (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Rifampicina: Puede producir ligera reducción de la vida media de Bisoprolol fumarato debido a la inducción de enzimas metabolizadoras hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Moxisylate: Puede causar hipotensión postural severa.

Combinaciones para ser consideradas:
Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B): Mayor efecto hipotensor de los beta-bloqueadores, pero también corren el riesgo de una crisis hipertensiva.

Sobredosificación:

Los signos más comunes con sobredosis de beta-bloqueadores son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglicemia. Hasta la fecha, unos pocos casos de sobredosis (máximo 2000 mg) con Bisoprolol fumarato han sido reportados. Bradicardia y/o hipotensión fueron observados. Se dieron en algunos casos agentes simpaticomiméticos, y todos los pacientes se recuperaron.

En general, si se produce una sobredosis, el tratamiento con Bisoprolol fumarato debe interrumpirse y el tratamiento sintomático y de soporte deben ser proporcionados.

Datos limitados sugieren que Bisoprolol fumarato no es dializable. Basado en las acciones farmacológicas esperadas y recomendaciones para otros beta-bloqueadores, las siguientes medidas generales se deben considerar cuando esté clínicamente justificado:

Bradicardia
Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, isoproterenol o cualquier otro agente con propiedades cronotrópicas positivo pueden ser administradas con cautela. En algunas circunstancias, implantación de marcapasos transvenoso puede ser necesario.

Hipotensión
Líquidos intravenosos y vasopresores debe ser administrados. Glucagón por vía intravenosa puede ser útil.

Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado)
Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y tratados con infusión de isoproterenol o inserción de marcapasos transvenoso, según corresponda.

Insuficiencia cardíaca congestiva
Iniciar la terapia convencional (digitalis, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores).

Broncoespasmo
Administrar tratamiento broncodilatador como isoproterenol y/o aminofilina.

Hipoglicemia
Administrar glucosa intravenosa.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

EUROCOR AM

Antihipertensivo

Bibliografia:

1. Folleto producto BISOPROLOL, publicado por la AEMPS con fecha Noviembre de 2012.
2. Folleto producto AMLODIPINO, publicado por la AEMPS con fecha Diciembre de 2013.
3. Folleto producto Bisoprolol/Amlodipino, publicado por el ISP con fecha 31 de Julio de 2013.

Descripcion:

EUROCOR AM está compuesto por la asociación de dos principios activos, bisoprolol y amlodipino. Esta combinación permite incrementar el efecto antianginoso y reductor de la presión arterial, a través de los mecanismos de acción complementarios entre la reducción del gasto cardiaco, producida por bisoprolol, y la reducción de la resistencia periférica mediada por amlodipino.

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR AM 5/5 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROCOR AM 5/10 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EUROCOR AM 5/5 mg x 35 comprimidos recubiertos
EUROCOR AM 5/10 mg x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

EUROCOR AM está compuesto por la asociación de dos principios activos, bisoprolol y amlodipino. Esta combinación permite incrementar el efecto antianginoso y reductor de la presión arterial, a través de los mecanismos de acción complementarios entre la reducción del gasto cardiaco, producida por bisoprolol, y la reducción de la resistencia periférica mediada por amlodipino.

MECANISMO DE ACCIÓN

Bisoprolol:
Bisoprolol es un bloqueador adrenérgico beta 1 altamente selectivo, carece de actividad estimuladora y efecto

estabilizador de membrana. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica.

Mediante el bloqueo de los receptores beta cardiacos, bisoprolol disminuye la respuesta a la actividad simpático-adrenérgica. Esto causa una disminución en la frecuencia cardiaca y la contractilidad, que a su vez reducen el consumo de oxígeno del miocardio, provocando el efecto deseado en la angina de pecho con enfermedad coronaria subyacente.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica, disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio. La disminución de la actividad plasmática de la renina es motivo de debate sobre la posible actuación como mecanismo subyacente al efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

La selectividad beta 1 de bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas y alcanza su máximo efecto tras 3-4 horas de la administración oral. Dado que su vida media es de 10-12 horas, bisoprolol tiene un efecto de 24 horas y su efecto antihipertensivo máximo se alcanza generalmente a las 2 semanas.

Amlodipino:
Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) que impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante la dilatación de las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga). Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón. El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, una administración diaria de amlodipino produce un incremento en el tiempo total de ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST y disminuye tanto la frecuencia de crisis de angina como el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Bisoprolol:

Absorción: Bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad (>90%). Dado el escaso efecto de primer paso en el hígado (<10%) alcanza una biodisponibilidad de casi el 90% tras la administración oral.
La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

Distribución: El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 30%.

Metabolismo y eliminación: El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.
Bisoprolol se elimina del organismo por dos vías. El 50% se transforma en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán eliminados por los riñones. El otro 50% se elimina por los riñones de forma inalterada. Dado que la metabolización tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

Amlodipino:

Absorción: Después de la administración oral, Amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. Su biodisponibilidad no se modifica con la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

Distribución: El volumen de distribución es de aproximadamente 21 1/kg. Los estudios in vitro han demostrado que aproximadamente el 97,5% de Amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación: La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos (90%). El 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos inactivos son excretados en la orina y el 20 25% en las heces.

Indicaciones:

EUROCOR AM está indicado para el tratamiento de la hipertensión, como una terapia de sustitución, en pacientes controlados adecuadamente con los productos individuales administrados concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación, pero como comprimidos separados.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: Un comprimido de EUROCOR AM en la mañana con o sin alimento en la concentración indicada.

El tratamiento con EUROCOR AM por lo general es un tratamiento a largo plazo, no se debe descontinuar repentinamente, en particular en aquellos pacientes con enfermedad cardiaca isquémica. En caso que sea necesario descontinuar el medicamento, se recomienda reducir la dosis diaria gradualmente.

Contraindicaciones:

EUROCOR AM está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a bisoprolol, amlodipino, derivados de la dihidropiridina o a cualquiera otro componente incluido en la fórmula.
- Shock inducido por trastornos de la función cardiaca (shock cardiogénico).
- Presión arterial baja, causando síntomas (hipotensión sintomática).
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica grave).
- Insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la enfermedad cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Trastornos severos de la conducción auriculoventricular (bloqueo AV de segundo o tercer grado) sin marcapasos.
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Frecuencia cardiaca disminuida, causando síntomas (bradicardia sintomática).
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica avanzada o formas graves del síndrome de Raynaud.
- Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma).
- Acidosis metabólica.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis y mutagénesis
A dosis únicas y repetidas del principio activo bisoprolol, no hay datos clínicos que revelen un especial riesgo para los humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad/mutagenicidad o carcinogenicidad.

Estudios con ratas y ratones tratados con amlodipino durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento a nivel genético ni cromosómico.

Deterioro de la fertilidad
En estudios de toxicidad reproductiva bisoprolol no influyó en la fertilidad ni en la función reproductiva. Al igual que otros beta-bloqueadores, a dosis altas causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y disminución de la ganancia de peso) y embrio-fetal (aumento de la incidencia de resorciones, bajo peso al nacer de la descendencia, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

En ratas tratadas con amlodipino 64 y 14 días antes del apareamiento, no hubo efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en otro estudio con ratas macho tratadas con amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000).

- Trastornos cardíacos: Frecuentes: Palpitaciones. Poco frecuentes: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, bradicardia. Muy raras: Infarto de miocardio, arritmias.
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: somnolencia, mareo, cefalea. Poco frecuentes: Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia. Muy raras: Hipertonía, neuropatía periférica.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: alteraciones visuales (incluyendo diplopía). Raras: disminución de la producción de lágrimas (a considerar en los pacientes que utilicen de lentes de contacto). Muy raras: conjuntivitis
- Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: acufenos. Raras: trastornos de la audición.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: disnea, rinitis, broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de obstrucción de vías aéreas. Raras: rinitis alérgica. Muy raras: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: complicaciones gastrointestinales tales como nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal. Poco frecuentes: dispepsia, sequedad de la boca. Muy raras: pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingivial.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Poco frecuentes: alopecia, purpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema. Muy raras: Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, psoriasis o erupciones similares a la psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Dolor en articulaciones, dolor muscular, debilidad muscular, calambre muscular, dolor de espalda.
- Trastornos vasculares: Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, rubefacción. Poco frecuentes: hipotensión. Muy raras: vasculitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Frecuentes: fatiga, edema. Poco frecuentes: astenia, dolor, malestar general, dolor torácico.
- Trastornos hepatobiliares: Raras: hepatitis. Muy raras: ictericia, elevación de las enzimas hepáticas.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.
- Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Insomnio, cambio del estado de ánimo (incluyendo ansiedad), depresión, trastorno de sueño. Raras: confusión, pesadillas, alucinaciones.
- Trastorno del sistema linfático y de la sangre: Muy raras: leucopenia, trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: Hipersensibilidad (Reacción alérgica).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Hiperglucemia.
- Trastornos renales y urinarios: Poco frecuente: Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria.
- Exploraciones complementarias: Poco frecuente: Aumento de peso, pérdida de peso.

Precauciones y Advertencias:

Se debe utilizar EUROCOR AM con precaución en pacientes con:
– Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucosa en sangre, debido a que se pueden enmascarar síntomas de hipoglicemia, tales como: taquicardia, palpitaciones o sudoración.
– Pacientes con ayuno estricto.
– Terapia de desensibilización en curso, debido a que se puede aumentar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.
– Trastornos leves de conducción auriculoventricular (bloqueo AV de primer grado).
– Flujo sanguíneo alterado en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal).
– Enfermedad oclusiva arterial periférica. Las molestias pueden verse acentuadas especialmente al inicio de la terapia.
– Pacientes con psoriasis o historial personal de psoriasis.

Bajo el tratamiento con EUROCOR AM los síntomas de hiperfunción tiroidea (tirotoxicosis) pueden estar enmascarados.

En pacientes con tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma) EUROCOR AM se puede administrar solamente después de realizar un bloqueo de los receptores alfa.

En pacientes que se someten a anestesia general, el anestesista debe estar informado acerca del bloqueo de los receptores beta. En caso que se considere necesario suspender el tratamiento con EUROCOR AM antes de la cirugía, se debe realizar gradualmente y por completo aproximadamente 48 horas antes de administrar la anestesia.

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden causar sintomatología, se recomienda la administración concomitante de broncodilatadores. Ocasionalmente se puede producir un incremento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de los estimuladores adrenérgicos beta 2.

Los betabloqueadores, incluyendo a bisoprolol pueden incrementar la sensibilidad a los alérgenos y puede aliviarse la severidad de las reacciones anafilácticas debido a la contra-regulación adrenérgica bajo el bloqueo. El tratamiento con adrenalina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:
No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, dado que la depuración de amlodipino puede disminuir en pacientes de edad avanzada, se recomienda tener precaución al incrementar la dosis.

Uso pediátrico:
No se cuenta con experiencia en el uso de EUROCOR AM en niños y adolescentes, por lo que su uso no es recomendado.

Insuficiencia renal o hepática:
Se aconseja tener precaución cuando se administra EUROCOR AM en pacientes con alteración de la función hepática, ya que la vida media de amlodipino es prolongada.
En pacientes con alteración de la función renal leve a moderada, por lo general no se requiere de ajuste de la dosis. En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática severa, la dosis diaria del componente de bisoprolol no debe exceder 10 mg.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:
EUROCOR AM puede tener un efecto leve o moderado en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Si el paciente presenta alguna reacción adversa, tales como; mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, se puede ver afectada su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se debe administrar EUROCOR AM durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y luego de una evaluación minuciosa de la razón riesgo/beneficio.
Los betabloqueadores adrenérgicos disminuyen la el flujo sanguíneo placentario, lo que se ha asociado a retrasos en el crecimiento, muerte intrauterina, y parto prematuro. En algunas ocasiones pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto o el recién nacido.
Si se considera necesario seguir el tratamiento con EUROCOR AM, se deberá monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de que se produzcan efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la posibilidad de seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días tras el parto.

Lactancia:
Se desconoce si bisoprolol o amlodipino se excretan en la leche materna. Por lo tanto, la administración de EUROCOR AM no está recomendada durante la lactancia materna.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:

- Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor grado del tipo diltiazem: Pueden tener efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede causar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.
- Antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonodina): El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede producir reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, así como vasodilatación. La retirada brusca puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que se deben utilizar con precaución:

- Inhibidores del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina): su uso concomitante puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a EUROCOR AM (amlodipino).
- Inductores del citocromo CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre EUROCOR AM. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de EUROCOR AM (amlodipino).
- Pomelo o zumo de pomelo: puede aumentar la biodisponibilidad de EUROCOR AM en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.
- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridinas (ej. nifedipino): El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no puede descartarse un aumento del riesgo de un deterioro adicional de la función de bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Antiarrítmicos de clase I (quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse y puede aumentarse el efecto inotrópico negativo.
- Antiarrítmicos de clase III (amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse.
- Parasimpaticomiméticos: el uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
- Betabloqueantes tópicos (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma): pueden producir efectos sistémicos de EUROCOR AM.

- Insulina y antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los adrenoreceptores beta puede enmascarar síntomas de hipoglucemia, tales como el aumento de la frecuencia cardiaca.
- Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión.
- Glucósidos digitálicos: Incremento del tiempo de conducción auriculoventricular; y en consecuencia, disminución de la frecuencia cardiaca.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE pueden reducir el efecto hipotensor de EUROCOR AM.
- Beta-Simpaticomiméticos (isoprenalina, dobutamina): combinados con EUROCOR AM, puede reducirse el efecto de ambos medicamentos.
- Simpáticomiméticos que activan tanto los adrenoreceptores alfa como beta: la combinación con EUROCOR AM puede provocar un aumento de la presión sanguínea. Estas interacciones se consideran más probables con los betabloqueantes no selectivos.
- Otros fármacos antihipertensivos u otros medicamentos que producen hipotensión (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Combinaciones que se deben considerar:

- La mefloquina puede aumentar el riesgo de bradicardia si se utiliza en combinación con EUROCOR AM.

Sobredosificación:

Los signos esperados con mayor frecuencia tras una sobredosis con bisoprolol incluyen bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia. En una sobredosis con amlodipino, los signos frecuentes son una vasodilatación periférica y una posible taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada, que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

Tratamiento general de la sobredosis:
En general, si se da una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con EUROCOR AM y brindar un tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol y amlodipino son difícilmente dializable.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C por 24 meses.

EUROCOR D

Antihipertensivo / Diurético

Bibliografia:

1. Monografía producto Fumarato de bisoprolol/Hidroclorotiazida publicado por FDA en Marzo 2011.
2. Folleto de información al paciente para Hidroclorotiazida publicado en www.ispch.cl.

Descripcion:

Eurocor D contiene Bisoprolol e Hidroclorotiazida, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo más un diurético.

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR-D 2,5/6,25 contiene:
Bisoprolol Fumarato 2,5 mg
Hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROCOR-D 5/6,25 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Eurocor D 2,5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos
Eurocor D 5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Eurocor-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida) es un fármaco para el tratamiento de la hipertensión. Combina dos agentes antihipertensivos en una dosis una vez al día: Un agente bloqueador beta-adrenérgico (bisoprolol) con un diurético benzotiadiazina (hidroclorotiazida).

Los efectos antihipertensivos de estos agentes son aditivos; HCTZ 6,25 mg aumenta de manera significativa el efecto antihipertensivo de fumarato de bisoprolol. La incidencia de hipopotasemia con el fumarato de bisoprolol y HCTZ 6,25 mg combinación (B/H) es significativamente menor que con HCTZ 25 mg. En los ensayos clínicos, la media de los cambios en la concentración sérica de potasio para los pacientes tratados con fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida 2,5/6,25 mg, 5/6,25 mg o placebo 10/6,25 fue menor de ± 0,1 mEq/L. La media de los cambios en el potasio sérico en los pacientes tratados con cualquier dosis de bisoprolol en combinación con HCTZ 25 mg varió de -0,1 a -0,3 mEq / L.

MECANISMO DE ACCIÓN
Fumarato de bisoprolol es un agente bloqueador adrenoceptor beta1-selectivo (cardioselectivo) sin membrana estabilizadora significativa o actividades intrínsecas simpaticomiméticas en su rango de dosis terapéutica. En dosis más altas (≥ 20 mg) bisoprolol fumarato también inhibe los receptores beta2 adrenérgicos situados en la musculatura bronquial y vascular. Para mantener la selectividad relativa, es importante utilizar la dosis efectiva más baja.

La hidroclorotiazida es un diurético benzotiadiazina. Las tiazidas afectan los mecanismos renales tubulares de reabsorción de electrólitos y aumentan la excreción de sodio y cloruro en aproximadamente cantidades equivalentes. La natriuresis causa una pérdida secundaria de potasio.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
En voluntarios sanos, tanto fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida se absorben bien después de la administración oral. No se observa cambio en la biodisponibilidad de cualquiera de los dos agentes cuando se administra conjuntamente en un único comprimido. La absorción no se ve afectada si se toma con o sin comida. La media de las concentraciones plasmáticas peak de bisoprolol fumarato es aproximadamente 9,0 ng/ml, 19 ng/ml y 36 ng/ml se producen aproximadamente 3 horas después de la administración de comprimidos de combinación 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg y 10 mg/6,25 mg, respectivamente. La concentración media plasmática máxima de hidroclorotiazida es de 30 ng/ml se producen aproximadamente 2,5 horas después de la administración de la combinación. Las concentraciones de bisoprolol en plasma aumentan proporcional a la dosis, se observaron entre las dosis de 2,5 y 5, así como entre las dosis de 5 y 10 mg.

El T1/2 de eliminación de bisoprolol tiene rangos de 7 a 15 horas, y la de hidroclorotiazida, rangos de 4 a 10 horas. El porcentaje de la dosis excretada inalterada en la orina es de aproximadamente 55% de bisoprolol y aproximadamente 60% de hidroclorotiazida.

Fumarato de Bisoprolol
La biodisponibilidad absoluta después de una dosis oral de 10 mg de fumarato de bisoprolol es de aproximadamente 80%. El metabolismo de primer paso de bisoprolol fumarato es de aproximadamente 20%.

El perfil farmacocinético de fumarato de bisoprolol ha sido examinado después de dosis únicas y en el estado estacionario. La unión a proteínas del suero es de aproximadamente 30%. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen dentro de las 2-4 horas de la dosificación con 2,5 a 20 mg, y el rango medio de los valores peak de 9,0 ng/mL en 2,5 mg a 70 ng/ml a 20 mg.

La dosificación una vez al día con bisoprolol fumarato resulta en menos variación inter-individual doble en las concentraciones plasmáticas máximas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada en el intervalo de 2,5 a 20 mg. La vida media de eliminación plasmática es de 9-12 horas y es ligeramente más larga en pacientes de edad avanzada, en parte debido a la disminución de la función renal.

El estado estacionario se alcanza a los 5 días con una dosis diaria. En poblaciones jóvenes y personas mayores, la acumulación en plasma es baja, el factor de acumulación varía de 1,1 a 1,3, y es lo que se esperaría a partir de la vida media y dosificación una vez al día. Bisoprolol se elimina igualmente por las vías renales y no renales con aproximadamente 50% de la dosis, aparece sin cambios en la orina y el resto en forma de metabolitos inactivos. En los seres humanos, los metabolitos conocidos son lábiles o no tienen actividad farmacológica conocida. Menos del 2% de la dosis se excreta en las heces. Las características farmacocinéticas de los dos enantiómeros son similares. Bisoprolol no se metaboliza por el citocromo P450 D6 II (debrisoquina hidroxilasa).

Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida se absorbe bien (65% -75%) después de la administración oral. La absorción de hidroclorotiazida se reduce en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de dosis orales de 12,5-100 mg, se observan rangos de concentraciones plasmáticas máximas de 70 a 490 ng/ml dentro de 1-5 horas desde la administración. Las concentraciones en plasma están linealmente relacionadas con la dosis administrada. Las concentraciones de hidroclorotiazida son 1,6-1,8 veces más altas en sangre completa que en el plasma. Se ha informado que la unión a las proteínas del plasma de de aproximadamente 40% al 68%.

La vida media de la eliminación plasmática es de 6-15 horas. La hidroclorotiazida es eliminada principalmente por las vías renales. Después de dosis orales de 12,5-100 mg, el 55% -77% de la dosis administrada aparece en

orina y más del 95% de la dosis absorbida se excreta en la orina como fármaco inalterado. En pacientes con enfermedad renal, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida aumentan y la vida media de eliminación se prolonga.

FARMACODINAMIA

Bisoprolol Fumarato
Los hallazgos en estudios hemodinámicos clínicos con bisoprolol fumarato son similares a los observados con otros beta-bloqueadores. El efecto más destacado es el efecto cronotrópico negativo, dando una reducción de la frecuencia cardiaca en reposo y el ejercicio. Hay una caída en el rendimiento cardíaco en reposo y ejercicio, observándose pocos cambios en el volumen sistólico, y sólo un pequeño aumento en la presión de la aurícula derecha, o presión capilar pulmonar en reposo o durante el ejercicio.

En voluntarios normales, la terapia con bisoprolol fumarato resultó en una reducción de la taquicardia inducida por isoproterenol y ejercicio. El máximo efecto se produjo a las 1-4 horas post-dosis. Generalmente, los efectos persistieron durante 24 horas a dosis de 5 mg o más.

En ensayos clínicos controlados, fumarato de bisoprolol administrado en una dosis única diaria ha demostrado ser un eficaz agente antihipertensivo cuando se usa solo o concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

El mecanismo del efecto antihipertensivo de fumarato de bisoprolol no ha sido completamente establecido. Los factores que pueden estar implicados incluyen:

1) Disminución del gasto cardíaco
2) La inhibición de la liberación de renina por el riñón
3) Disminución del flujo simpático tónico de los centros vasomotores en el cerebro

En estudios en animales y humanos se ha demostrado una selectividad Beta1 del fumarato de bisoprolol. No se observaron efectos a dosis terapéuticas sobre la densidad de los receptores beta2-adrenérgicos. Se han realizado estudios de la función pulmonar en voluntarios sanos, asmáticos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las dosis de fumarato de bisoprolol variaron de 5 a 60 mg, atenolol 50 a 200 mg, metoprolol a partir de 100 a 200 mg, y propranolol 40 a 80 mg.

En algunos estudios, se observaron incrementos leves, asintomáticos de resistencia de la vía aérea (AWR) y disminución en volumen espiratorio forzado (FEV1) con dosis de fumarato de bisoprolol 20 mg y superior, similar a los pequeños incrementos en AWR observados con otros agentes beta-bloqueadores cardioselectivos. Los cambios inducidos por beta-bloqueadores con todos los agentes fueron revertidos por terapia broncodilatadora.

Los estudios electrofisiológicos en humanos han demostrado que el fumarato de bisoprolol reduce significativamente el ritmo cardíaco, aumenta el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, prolonga los períodos refractarios del nodo AV, y con la estimulación auricular rápida, prolonga la conducción AV.

Hidroclorotiazida
Los efectos agudos de las tiazidas se cree que resultan de una reducción en el volumen de sangre y gasto cardiaco secundario a un efecto natriurético, aunque también ha sido propuesto un mecanismo vasodilatador directo. Con la administración crónica, el volumen de plasma vuelve a la normalidad, pero la resistencia vascular periférica se reduce.
Las tiazidas no afectan la presión arterial normal. El inicio de la acción se produce dentro de las 2 horas de la administración, el efecto máximo se observa alrededor de 4 horas, y la actividad persiste durante hasta 24 horas.

Indicaciones:

Eurocor-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida) está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos:

Tratamiento inicial: El tratamiento antihipertensivo puede iniciarse con la dosis más baja de Eurocor-D, un comprimido de 2,5/6,25 mg una vez al día. Una titulación posterior (intervalos de 14 días) se puede llevar a cabo con comprimidos de Eurocor-D hasta la dosis máxima recomendada 20/12,5 mg (dos comprimidos 10/6,25 mg) una vez al día, según corresponda.

Terapia de Reemplazo:La combinación puede ser sustituida por los componentes individuales titulados.

Suspensión de la terapia: Si la suspensión de la terapia con Eurocor-D está prevista, debe hacerse gradualmente durante un período de alrededor de 2 semanas. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente.

Contraindicaciones:

Eurocor-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS), shock cardiogénico, bloqueo A-V de 2do y 3er grado, bradicardia sinusal marcada, anuria e hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto o a otros fármacos derivados de la sulfonamida.
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 mL/min)
Insuficiencia hepática grave.
Hipokalemia refractaria (niveles bajo de potasio, que no responden al tratamiento)
Hiponatremia severa
Hipercalcemia
Gota

Carcinogenesis:

Carcinogénesis: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo con la combinación de fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida.

Mutagénesis: El potencial mutagénico de la combinación de bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida fue evaluado en los estudios de mutagenicidad microbiana (Ames), el punto de mutación cromosómica y ensayos de aberración en células V79 de hámster chino, y la prueba de micronúcleos en ratones. No hubo evidencia de potencial mutagénico en estos estudios in vitro y ensayos in vivo.

Deterioro de la Fertilidad: Los estudios de reproducción en ratas no mostraron ninguna alteración de la fertilidad con la dosis de combinación de bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida que contienen hasta 30 mg/kg/día de bisoprolol fumarato en combinación con 75 mg/kg/día de hidroclorotiazida.

Reacciones Adversas:

Fumarato de Bisoprolol / Hidroclorotiazida:
Fumarato de bisoprolol / HCTZ 6,25 mg es bien tolerado en la mayoría de los pacientes. La mayoría de los efectos adversos (EA) han sido leves y transitorios.

Se han reportado los siguientes eventos adversos con los componentes individuales de Eurocor-D:

Fumarato de Bisoprolol:
En los ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización, se han reportado las siguientes experiencias adversas, aunque en muchos casos no se sabe si hay una causalidad entre bisoprolol y AES, por tanto se

enumeran para alertar al médico de una posible relación.

Inestabilidad, mareo, vértigo, dolor de cabeza, síncope, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, alteraciones del sueño, insomnio, somnolencia, depresión, ansiedad, disminución de la concentración/memoria, bradicardia, palpitaciones y otras alteraciones del ritmo, extremidades frías, hipotensión, hipotensión ortostática, dolor de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, disnea de esfuerzo, dolor gástrico/epigástrico/abdominal, úlcera péptica, gastritis, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, artralgia, dolor muscular/articulaciones, dolor de espalda/cuello, contracciones/temblores, erupción cutánea, acné, eczema, psoriasis, irritación de la piel, prurito, púrpura, sofocos, sudoración, alopecia, dermatitis, vasculitis cutánea, alteraciones visuales, dolor ocular/presión, lagrimeo anormal, tinnitus, disminución de la audición, dolor de oídos, alteraciones del gusto, fiebre, dolor de garganta, laringoespasmo, dificultad respiratoria, agranulocitosis, trombocitopenia, trombosis mesentérica arterial, colitis.

Hidroclorotiazida:
Han sido informadas las siguientes experiencias adversas con hidroclorotiazida (generalmente con dosis de 25 mg o más).

Debilidad, vértigo, parestesias, inquietud, hipotensión ortostática (puede ser potenciada por el alcohol, barbitúricos o narcóticos), anorexia, irritación gástrica, calambres, estreñimiento, ictericia (ictericia colestática intrahepática), pancreatitis, colecistitis, sialoadenitis, boca seca, espasmo muscular, púrpura, fotosensibilidad, erupción cutánea, urticaria vasculitis, necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas, visión borrosa transitoria, xantopsia, gota, disfunción sexual, insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial, eritema multiforme incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluso efectos tóxicos, necrólisis epidérmica.

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

Descripción de determinadas reacciones adversas:

Cáncer de piel no-melanoma:
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Advertencias
Insuficiencia Cardiaca:
En general, los beta-bloqueadores deben evitarse en pacientes con insuficiencia congestiva manifiesta. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca compensada, puede ser necesario utilizar estos agentes. En tales situaciones, deben usarse con cautela.

Pacientes Sin Antecedentes de Insuficiencia Cardiaca:
En algunos pacientes, una depresión continua del miocardio con beta-bloqueadores puede precipitar una insuficiencia cardiaca. A los primeros signos o síntomas de insuficiencia cardiaca, la interrupción del fármaco debe ser considerada. En algunos casos, la terapia puede continuar mientras que la insuficiencia cardíaca se trata con otros fármacos.

Interrupción Brusca de la Terapia:
Se han observado, en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, exacerbaciones de angina de pecho y, en algunos casos, infarto de miocardio o arritmia ventricular, después de la abrupta suspensión del tratamiento con beta-bloqueadores. Estos pacientes deben, por tanto, ser advertidos acerca de la interrupción o suspensión del tratamiento sin consejo médico. Incluso en pacientes sin enfermedad arterial coronaria, puede ser aconsejable la disminución de la terapia con bisoprolol fumarato e hidroclorotiazida durante aproximadamente 1 semana con el paciente bajo observación cuidadosa. Si aparecen síntomas de abstinencia, la terapia con agentes beta-bloqueadores debe ser reiniciada, al menos temporalmente.

Enfermedad Vascular Periférica:
Los beta-bloqueadores pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Se debe tener precaución en estas personas.

Enfermedad Bronco-espástica:
En general, los pacientes con enfermedad pulmonar bronco-espástica no deberían recibir agentes beta-bloqueadores. Debido a la relativa beta1-selectividad de bisoprolol fumarato, Eurocor-D puede ser usado con precaución en pacientes con enfermedades bronco-espásticas que no responden o que no pueden tolerar otro tratamiento antihipertensivo. Como la beta1-selectividad no es absoluta, se debe utilizar la dosis más baja posible de Eurocor-D. Un agonista beta2 (broncodilatador) debe estar disponible.

Anestesia y Cirugía Mayor:
No debe ser retirada la terapia con beta-bloqueadores antes de una cirugía mayor, sin embargo, el deterioro de la capacidad del corazón para responder a los estímulos adrenérgicos reflejos puede aumentar los riesgos de la anestesia general y procedimientos quirúrgicos. Si el tratamiento con Eurocor-D se debe continuar perioperativamente, se deberá tener particular cuidado al usar agentes anestésicos que depriman la función miocárdica, tales como éter, ciclopropano y tricloroetileno.

Diabetes e Hipoglucemia:
Los beta-bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, especialmente la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por la insulina y retrasar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Debido a su selectividad beta1, esto es menos probable con fumarato de bisoprolol.

Sin embargo, los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales, deben ser advertidos acerca de estas posibilidades. Además, una diabetes mellitus latente puede manifestarse en pacientes diabéticos que toman tiazidas pueden necesitar un ajuste de su dosis de insulina. Debido a la muy baja dosis empleada de HCTZ, esto puede ser menos probable con Eurocor-D.

Tirotoxicosis:
El agente beta-adrenérgico puede enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La retirada brusca del agente beta-bloqueador puede ser seguida por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

Enfermedad Renal:
Los efectos acumulativos de las tiazidas pueden aparecer en pacientes con función renal deteriorada. En tales pacientes, las tiazidas pueden precipitar azotemia. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min, la vida media en plasma de fumarato de bisoprolol se aumenta hasta tres veces, en comparación con los sujetos sanos. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, Eurocor-D debe interrumpirse (véase Farmacocinética y Metabolismo).

Trastornos Hepáticos:
Eurocor-D se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Las tiazidas pueden alterar el balance de líquidos y electrolitos, lo cual puede precipitar un coma hepático. Además, la eliminación de bisoprolol fumarato es significativamente más lenta en los pacientes con cirrosis que en sujetos sanos (véase Farmacocinética y Metabolismo).

Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado:
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en una miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas del

inicio del tratamiento.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida de la visión:
El tratamiento primario es suspender la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Consultar al médico si puede ser necesario considerar un tratamiento quirúrgico si la presión intraocular permanece incontrolada. Factores de riesgos para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de sulfonamida o alergia a la penicilina.

Precauciones

General
Balance de Electrolitos y Fluidos:
Aunque la probabilidad de desarrollar hipocalemia se reduce con Eurocor-D debido a la muy dosis baja de hidroclorotiazida empleada, se debe realizar la determinación periódica de los electrolitos séricos, y los pacientes deben ser observados para detectar signos de líquido o alteraciones electrolíticas, es decir, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia e hipomagnesemia. Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

Enfermedad Paratiroidea:
La excreción de calcio disminuye por tiazidas y en las glándulas paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia, se han observado cambios patológicos en algunos pacientes en terapia prolongada con tiazidas.

Hiperuricemia:
La hiperuricemia o gota aguda puede ser precipitada en algunos pacientes tratados con diuréticos tiazídicos.

Fumarato de bisoprolol, solo o en combinación con HCTZ, se ha asociado con aumentos en el ácido úrico.

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.

Poblaciones Especiales

Uso Pediátrico:
La seguridad y eficacia de la combinación de fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida en pacientes pediátricos no han sido establecidas, por lo tanto, su uso no es recomendable en esta población.

Uso Geriátrico:
En un ensayo clínico, al menos 270 pacientes tratados con bisoprolol fumarato más HCTZ tenían 60 años de edad o más. HCTZ aumentó considerablemente el efecto antihipertensivo de bisoprolol en pacientes ancianos hipertensos. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. En otra experiencia clínica informada no se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero la mayor sensibilidad de algunas personas mayores no se puede descartar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
En general este medicamento no tiene o tiene un efecto insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En un estudio en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, el bisoprolol no alteró la capacidad para conducir. Sin embargo, la capacidad para conducir un vehículo o utilizar maquinaria puede verse afectada debido

a la variabilidad individual en la reacción al medicamento. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento y en cambios en el tratamiento, así como en conjunción con alcohol.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Embarazo- Efectos teratogénicos Categoría C.
No hay estudios adecuados y bien controlados con la combinación de fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Por tanto, Eurocor-D se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Sin embargo, no se recomienda este medicamento durante el embarazo ya que contiene un diurético tiazídico. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Los diuréticos pueden dar lugar a isquemia fetoplacental con el consiguiente riesgo de hipotrofia fetal. Se sospecha que hidroclorotiazida causa trombocitopenia en el recién nacido.

Lactancia:
Fumarato de bisoprolol solo o en combinación con HCTZ no se ha estudiado en madres que amamantan.
Las tiazidas se excretan en la leche materna humana. Pequeñas cantidades de fumarato de bisoprolol (<2% de la dosis) se han detectado en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Interacciones:

El litio tiene un efecto cardiotóxico y neurotóxico. Este efecto puede intensificarse a través de la hidroclorotiazida ya que puede conducir a una reducción de la excreción del litio.

Eurocor-D puede potenciar la acción de otros agentes antihipertensivos usados concomitantemente. Eurocor-D no se debe combinar con otros beta-bloqueadores. Los pacientes que reciben fármacos que reducen las catecolaminas, tales como reserpina o guanetidina se deben supervisar de cerca debido a la acción de bloqueo beta-adrenérgica adicionada de bisoprolol fumarato puede producir un descenso excesivo de actividad simpática. En pacientes que reciben terapia concomitante con clonidina, si la terapia se interrumpe, se sugiere que Eurocor-D sea interrumpido por varios días antes del retiro de clonidina.

Eurocor-D debe usarse con precaución cuando depresores del miocardio o inhibidores de la conducción AV, tales como determinados antagonistas de calcio (en particular de la clase de fenilalquilamina [verapamilo] y benzotiazepina [diltiazem]), o agentes antiarrítmicos, tales como disopiramida, se utilizan al mismo tiempo.

Tanto los glucósidos digitálicos y betabloqueadores enlentecen la conducción atrioventricular y la velocidad cardiaca decrece. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia.

Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs): En algunos pacientes, la administración de un agente antiinflamatorio no esteroidal puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administren de forma concomitante Eurocor-D y antiinflamatorios no esteroidales, se deberá observar estrictamente al paciente con el fin de determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

Interacciones con los análisis de laboratorio: Sobre la base de informes de diuréticos tiazídicos, Eurocor-D puede disminuir los niveles séricos de yodo ligado a proteínas sin signos de trastorno tiroideos.

Debido a que contiene un diurético tiazídico, deberá discontinuarse la administración de Eurocor-D antes de realizar determinaciones de la función paratiroidea.

Sobredosificación:

Existen datos limitados sobre la sobredosis con la combinación fumarato de bisoprolol / hidroclorotiazida. Sin embargo, varios casos de sobredosis con fumarato de bisoprolol se han reportado (máximo: 2000 mg). Se observaron bradicardia y/o hipotensión. En algunos casos, se han administrado agentes simpaticomiméticos y los pacientes mostraron recuperación.

Los signos esperados más frecuentemente observados con la sobredosis de un beta-bloqueador son bradicardia e hipotensión. El letargo es también común, y con sobredosis severas, se ha informado que se producen delirio, coma, convulsiones y paro respiratorio. Puede ocurrir insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglucemia, sobre todo en pacientes con enfermedades concomitantes.

Con los diuréticos tiazídicos, la intoxicación aguda es rara. La característica más prominente de la sobredosis es la pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Los signos y síntomas incluyen cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, shock), neuromusculares (debilidad, confusión, mareos, calambres de los músculos de la pantorrilla, parestesia, fatiga, alteración de la conciencia), gastrointestinal (náuseas, vómitos, sed), renales (poliuria, oliguria o anuria [debido a hemoconcentración]), y los hallazgos de laboratorio (hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis, el aumento de BUN [especialmente en pacientes con insuficiencia renal]).

En caso de sospecha de sobredosis con Eurocor-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida), el tratamiento debe interrumpirse y el paciente debe ser observado cuidadosamente. El tratamiento es sintomático y de apoyo, y no hay antídoto específico.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin indicación médica
No recomiende este medicamento a otra persona

EVOCAZ CD

Inhibidor de la colinesterasa

Bibliografia:

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

Descripcion:

Evocaz CD contiene Donepezilo, un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa.
Indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Donepezilo clorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Donepezilo clorhidrato 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EVOCAZ CD 5 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
EVOCAZ CD 10 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, una enzima predominante en el cerebro. En estudios in vitro, Donepezilo es 1.000 veces más potente como inhibidor de la acetilcolinesterasa que de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg ó 10mg produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en la membrana de los eritrocitos). Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por Donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, no hay evidencia que donepezilo tenga efecto sobre el progreso de la enfermedad.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis.
La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día. Los alimentos no afectaron la absorción de donepezilo.

Distribución: Aproximadamente el 95% de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo.

Metabolismo y excreción: donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de donepezilo14C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14.5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género, efecto de la raza y edad: El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Deterioro de la función hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron concentraciones de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media entorno al 48% y la concentración máxima (Cmax) media entorno al 39%.

Indicaciones:

EVOCAZ CD está indicado para el tratamiento de la demencia leve, moderadamente severa y severa de tipo Alzheimer.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). EVOCAZ® CD se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (Reacciones adversas), se puede considerar la ingesta de EVOCAZ® CD por la mañana. El comprimido dispersable debe dejar que se disuelva con un poco de agua en un vaso, agitando levemente y una vez disuelto, ingerirse. Conforme prefiera el paciente el comprimido dispersable puede situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estable de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de EVOCAZ® CD puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de EVOCAZ® CD. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática: Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad. Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada, el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica: No se recomienda el uso de EVOCAZ® CD en niños.

Contraindicaciones:

EVOCAZ CD está contraindicado en hipersensibilidad conocida a Donepezilo, derivados de la piperidina o a cualquiera otro componente de la fórmula y durante el embarazo.

Carcinogenesis:

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética. Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

Donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 4 post parto cuando se administró a ratas preñadas a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos.

Reacciones Adversas:

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: resfriado común.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia.
Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas. Frecuencia no conocida: líbido aumentada, hipersexualidad.
Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: síncope, mareos, insomnio. Poco frecuentes: convulsiones. Raras: síntomas extrapiramidales. Muy raras: síndrome neuroléptico maligno. Frecuencia no conocida: pleurotótonos (síndrome de Pisa).
Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: bradicardia. Raras: bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular. Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiogama.
Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: diarrea, náuseas. Frecuentes: vómitos, molestias abdominales. Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, úlceras gástrica y duodenal.
Trastornos hepatobiliares: Raras: disfunción hepática que incluye hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: calambres musculares. Muy raras: Rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: incontinencia urinaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor de cabeza. Frecuentes: fatiga, dolor.
Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: pequeño incremento en la concentración sérica de la creatininquinasa muscular.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: accidentes, incluidas caídas

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo. No se ha investigado el uso de Donepezilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: al ser inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato Genitourinario: los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Procesos Neurológicos:
Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
Síndrome neuroléptico maligno: se ha notificado que en pacientes tratados con donepezilo, particularmente en aquellos medicados simultáneamente con algún antipsicótico, puede producirse un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, agitación, delirio, rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiólisis. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable, se debe interrumpir el tratamiento.

Rabdomiólisis: es una condición caracterizada por la destrucción del músculo estriado, cuyos síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular, fiebre, debilidad, náusea y orina de color oscuro. Rabdomiólisis puede provocar anormalidades potencialmente mortales del ritmo cardiaco e insuficiencia renal. El tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda.

Procesos Pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de EVOCAZ® CD concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolilnesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Daño hepático grave: No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinas. Además, donepezilo puede provocar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. EVOCAZ CD no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia: donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando EVOCAZ® CD no deben proporcionar lactancia natural.

Interacciones:

Donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo.

En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo en un 30% aproximadamente. Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardiaca. En un estudio in vitro, se observó que donepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

Sobredosificación:

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Tratamiento general de la sobredosis:
Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con EVOCAZ® CD. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

Almacenaje:

Condiciones de almacenamiento de Evocaz CD de 5 y 10 mg es de 25°C, con un periodo de eficacia de 24 meses.

FIBROTINA LIDOSE

Hipolipemiante

Bibliografia:

1. Folleto producto Pravastatina/Fenofibrato (PRAVAFENIX), publicado por la EMA con fecha Mayo de 2011.

Descripcion:

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fenofibrato 160 mg
Pravastatina sódica 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 cápsulas (Lidoses)

Propiedades Farmacológicas:

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

Fenofibrato
El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR). Los estudios de los efectos del fenofibrato en las fracciones de lipoproteínas indican un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol VLDL. Los valores de colesterol HDL se elevan con frecuencia. Los valores de LDL, VLDL y triglicéridos disminuyen. El efecto global es una menor proporción entre las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y las lipoproteínas de alta densidad.

Las propiedades hipolipemiantes del fenofibrato observadas en la práctica clínica se han explicado in vivo en ratones transgénicos y en cultivos de hepatocitos humanos por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR). Por medio de este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y elimina del plasma las partículas ricas en triglicéridos debido a la activación de la lipoproteína lipasa y a la inhibición de la producción de la apoproteína C-III. La activación de los receptores PPAR aumenta también la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL.

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente un 20 % en los pacientes con hiperlipidemia, especialmente en los que presentan la enfermedad tipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y, por consiguiente, ofrece un beneficio adicional a esos pacientes.

Pravastatina
La pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol, y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. En primer lugar, reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. El resultado es un incremento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por esos receptores y del aclaramiento del colesterol LDL circulante.

En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de LDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol VLDL, precursor del colesterol LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la pravastatina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; y eleva los valores de colesterol HDL y apolipoproteína A.

FIBROTINA LIDOSE
Los efectos respectivos de la pravastatina y el fenofibrato son complementarios. La pravastatina es más eficaz para conseguir un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol total, pero sus efectos en los TG y el colesterol HDL son modestos, mientras que el fenofibrato es muy eficaz para conseguir un descenso de los TG y una elevación del colesterol HDL, pero tiene pocos efectos en el colesterol LDL.

Por su parte, los fibratos tienen la propiedad de que modifican el tamaño y la densidad de las partículas de colesterol LDL para hacerlo menos aterógeno.

Se ha demostrado también que la combinación de fibratos y estatinas aumenta de manera sinérgica las actividades de transcripción de los receptores PPAR .

PERFIL FARMACOCINÉTICO
No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró fenofibrato conjuntamente con pravastatina.

Absorción:
En un estudio de dosis únicas, se demostró la bioequivalencia de FIBROTINA LIDOSE y la administración conjunta de fenofibrato y pravastatina. Sin embargo, los resultados de un estudio de dosis múltiples indicaron que el producto no es bioequivalente porque la biodisponibilidad tras la administración reiterada es un 20 % menor para el componente fenofibrato de la combinación. Esa diferencia se debe al contenido de grasas de la comida. Por consiguiente, no se puede considerar que la CDF (FIBROTINA) sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina como únicos principios activos.
Se ha realizado un estudio farmacocinético después de la administración de una dosis única de FIBROTINA LIDOSE en condiciones postprandiales y de ayuno. Los resultados de dicho estudio indican que los alimentos afectan tanto a la velocidad como al grado de absorción en la CDF. La biodisponibilidad de ácido fenofíbrico es menor en condiciones de ayuno después de la administración de una dosis única de la combinación de fenofibrato-pravastatina 160/40 mg. La disminución de los valores de AUCt, AUC y Cmáx del ácido fenofíbrico (estimación puntual) es del 30,94 %, el 10,9 % y el 68,71 % respectivamente.
La biodisponibilidad de la pravastatina es mayor tras la administración de una dosis única del producto de ensayo fenofibrato/pravastatina 160/40 mg en condiciones de ayuno que tras la administración de una dosis única de dicho producto en condiciones postprandiales. El aumento de AUC , AUCt y Cmáx es del 111,88 %, 114,06 % y 115,28 %, respectivamente. Al igual que con otras formulaciones que contienen fenofibrato, se recomienda tomar la combinación fija con alimentos, ya que la biodisponibilidad del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos, sin que se altere la eficacia hipolipemiante de la pravastatina.

Pravastatina
La pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 1,5 horas después de su ingestión. Por término medio, se absorbe el 34 % de la dosis administrada por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta del 17 %.
La presencia de alimentos en el tubo digestivo reduce la biodisponibilidad, pero el efecto hipocolesterolemiante

de la pravastatina es el mismo se tome con o sin alimentos.
Tras su absorción, el 66 % de la pravastatina experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado, que es su principal lugar de acción y el lugar principal de la síntesis de colesterol y del aclaramiento de colesterol LDL. Los estudios in vitro han demostrado que la pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos en mucha mayor medida que al interior de otras células. Debido a este importante metabolismo de primer paso en el hígado, las concentraciones plasmáticas de pravastatina tienen sólo un valor limitado en la predicción del efecto hipolipemiante. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Fenofibrato
Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) se alcanzan en el plazo de 4 a 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas se mantienen estables si el paciente recibe un tratamiento continuo.
La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos. El efecto de los alimentos aumenta con el contenido de grasas: cuanto mayor sea el contenido de lípidos, mayor es la biodisponibilidad del fenofibrato.

Distribución:
Pravastatina
Aproximadamente el 50 % de la pravastatina circulante se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5 l/kg. Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche materna.

Fenofibrato
El ácido fenofíbrico se une fuertemente a la albúmina plasmática (más de 99 %).

Metabolismo y excreción:
Pravastatina
La pravastatina no es metabolizada significativamente por el citocromo P450, ni parece ser un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-P, pero sí es un sustrato de otras proteínas transportadoras. Tras su administración oral, el 20 % de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70 % en las heces. La semivida de eliminación plasmática de la pravastatina oral es de 1,5 a 2 horas.
Tras su administración intravenosa, el 47 % de la dosis se elimina por vía renal y otro 53 % por excreción biliar y biotransformación. El principal producto de degradación de la pravastatina es el metabolito isomérico 3- -hidroxi, que exhibe entre la décima y la cuadragésima parte de la actividad inhibidora de la HMG CoA-reductasa que la del compuesto original.
El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular.

Fenofibrato
No se puede detectar fenofibrato intacto en el plasma, donde el metabolito principal es el ácido fenofíbrico. El fármaco se elimina principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónido. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente de ácido fenofíbrico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de 20 horas aproximadamente.
Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única o un tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis.

Indicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel del colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis:
Antes de iniciar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta estándar para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento.

Dosis usual:
Adultos: La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos.
El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores y, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Adultos mayores: El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE se debe prescribir después de haber evaluado la función renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de FIBROTINA LIDOSE en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes pediátricos: El uso de FIBROTINA LIDOSE en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.
FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. FIBROTINA LIDOSE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con alimentos.

Contraindicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento estimado de creatinina < 60 ml/min.)
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa.
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.
- Embarazo y lactancia.
- Niños y adolescentes (menores de 18 años).

Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetesmellitus agravada, obesidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del sueño como insomnio y pesadillas	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas. Dolor hepático, elevación de gammaglutamiltransferasa	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, dolor de espalda, elevación de creatina fosfocinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de aclaramiento renal de creatinina. Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso	Poco frecuentes

Descripción de algunos acontecimientos adversos:

Musculoesqueléticos:Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfocinasa (CK). En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfocinasa (CK ≥ 3 veces el LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 1,92% en los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de la creatina fosfocinasa (CK ≥ 5 veces el LSN, ≤ 10 veces el LSN sin síntomas musculares). En el 0,06% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes (CK ≥ 10 veces el LSN sin síntomas musculares).

Reacciones hepáticas: Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 3 veces el

LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 0,83% en los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 5 veces el LSN).

Información adicional sobre los principios activos respectivos de la combinación en dosis fijas: FIBROTINA LIDOSE contiene pravastatina y fenofibrato. A continuación se indican otras reacciones adversas relacionadas con otros medicamentos que contienen pravastatina o fenofibrato y observadas en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización, y que podrían ocurrir con FIBROTINA LIDOSE. Las categorías de frecuencia se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las características del Producto de la pravastatina y el fenofibrato disponibles.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (Fenofibrato)	Reacciones Adversas (Pravastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aumento de la hemoglobina, disminución del recuento de leucocitos		Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cansancio y vértigo		Muy raras
		Polineuropatía periférica	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumopatía intersticial		No se conoce
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis		Poco frecuentes
		Ictericia, necrosis hepática fulminante	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad		Raras
		Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)		Poco frecuentes
		Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía; miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura.	Muy raras
	Rabdomiólisis		No se conoce
Trastornos renales y urinarios		Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia)	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual	Disfunción sexual	Poco frecuentes
Trastornos generales		Cansancio	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación de la urea en sangre		Raras

*En el estudio FIELD (estudio del fenofibrato), un ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado en 9,795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de los casos de pancreatitis en los pacientes que recibieron fenofibrato frente a los que recibieron placebo (0,8% frente al 0,5%; p=0,031). En ese mismo estudio, se notificó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0% [48/4900 sujetos] en el grupo de placebo frente a 1,4 en el grupo de fenofibrato [67/4895 pacientes]; p = 0,074).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos:
- Pesadillas
- Pérdida de memoria
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración.
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Las propiedades farmacocinéticas de FIBROTINA LIDOSE no son totalmente idénticas a las observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en condiciones de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina a FIBROTINA LIDOSE.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina y el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal de la musculatura esquelética, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente entre 30 y 40 veces por encima del LSN) que termina produciendo mioglobinuria.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares inexplicados, como dolor o hipersensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que considerar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK.

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento se debe sopesar con cuidado la relación entre el beneficio potencial y el riesgo de FIBROTINA LIDOSE y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como una edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado.

No se debe administrar simultáneamente pravastatina con ácido fusídico sistémico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. Se debe interrumpir el tratamiento con estatinas a los pacientes para los que el uso sistémico de ácido fusídico sea imprescindible, durante todo el período de tratamiento con el ácido fusídico. Se debe advertir al paciente de que acuda al médico de inmediato si nota algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con estatinas se podrá reiniciar transcurridos siete días tras la última dosis de ácido fusídico. En casos excepcionales en los que se precise un tratamiento sistémico prolongado con ácido fusídico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), únicamente se debe considerar la administración simultánea de pravastatina y ácido fusídico caso por caso y bajo una supervisión médica intensiva.

Antes del inicio del tratamiento:
Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento pueden servir de referencia en el caso de que se produzca posteriormente una elevación durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros

factores potenciales que pueden causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea necesario. Si el valor basal de CK está significativamente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento:
En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere oportuna. Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, hipersensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En esos casos deben medirse los valores de CK.
Si se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE. Se debe considerar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Trastornos hepatobiliares:
Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento.
Se recomienda vigilar los valores de las transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.
Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y suspender el tratamiento si la elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) excede en más de 3 veces el LSN y es persistente.
Se recomienda precaución cuando se administre FIBROTINA LIDOSE a pacientes con antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol.

Pancreatitis:
Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. Ese hecho puede deberse a su falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción del colédoco.

Trastornos renales y urinarios:
FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.
El tratamiento debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la creatinina es mayor de 60 ml/min.

Neumopatía intersticial:
Se han notificado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración. Las manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE.

Colelitiasis:
El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de FIBROTINA LIDOSE debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares.

Episodios venotromboembólicos:
En el estudio FIELD se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo frente a 1,1 % en el grupo de fenofibrato; p = 0,022) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0 % en el grupo de placebo

(48/4900 pacientes) frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4895); p = 0,074). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Diabetes mellitus:
Algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucemia y en algunos pacientes, con elevado riesgo de desarrollar diabetes, pueden originar niveles de hiperglucemia que requieran cuidados propios de la diabetes. Este riesgo, sin embargo es en parte contrarrestado por la reducción del riesgo vascular que se obtiene con las estatinas y, por tanto, no debe haber razón para suprimir el tratamiento. Los pacientes de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m2, hipertrigliceridemia e hipertensión) deberán ser monitorizados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de FIBROTINA LIDOSE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, si es necesario conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se pueden sufrir mareos y alteraciones visuales durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Pravastatina sódica
La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes tengan escasas probabilidades de concebir y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Se recomienda especial precaución en mujeres en edad fértil y siempre debe comprobarse que hayan entendido correctamente los posibles riesgos que conlleva el tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedar o se queda embarazada, debe informar al médico de inmediato y suspender el tratamiento con pravastatina debido al posible riesgo para el feto.

Fenofibrato
No hay datos sobre el uso del fenofibrato en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratógenos. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

FIBROTINA LIDOSE: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Lactancia:
Pravastatina sódica
Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia.

Fenofibrato
El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No existen datos sobre la excreción del fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna humana.

FIBROTINA LIDOSE: No se han realizado estudios de FIBROTINA LIDOSE en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Fertilidad: No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o de la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción.
No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones con FIBROTINA LIDOSE; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

Interacciones con Pravastatina:
– Colestiramina/colestipol: La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 50 % la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después que la colestiramina, o una hora antes que el colestipol.
– Ciclosporina: La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esa combinación.
– Productos metabolizados por el citocromo P450: La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). En uno de dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la Cmáx (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la Cmáx (127 %). Aunque esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.
– Ácido fusídico: Una interacción medicamentosa entre la pravastatina y el ácido fusídico puede provocar un aumento del riesgo de rabdomiólisis. La administración conjunta de ácido fusídico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiólisis. La administración conjunta de esta combinación puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los dos fármacos. Todavía no se conoce el mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético, o ambos). Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. En el caso de que el tratamiento con ácido fusídico sea necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina mientras dure el tratamiento con el ácido fusídico.
– Otros medicamentos: En estudios de interacciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes que la pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

Interacciones con el fenofibrato:
– Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, éste debe tomarse una hora antes, o entre cuatro y seis horas después, para que las resinas no interfieran con la absorción de fenofibrato.
– Anticoagulantes orales: El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del cociente internacional normalizado (INR). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.
– Ciclosporina: Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos:
FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato. En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar FIBROTINA LIDOSE diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones

dietéticas, se recomienda tomar FIBROTINA LIDOSE con alimentos.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instituir las medidas de apoyo adecuadas.

Tratamiento general de la sobredosis:
Pravastatina: Los casos declarados de sobredosis fueron asintomáticos y no alteraron los valores obtenidos en los análisis. No se conoce ningún antídoto específico.
Fenofibrato: No se conoce ningún antídoto específico. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis.

HIALOF HIDRA

Lubricante ocular Sin Preservantes

Bibliografia:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.

2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. Córnea, 1992, 11/4: 288-293.

3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, Jpn. J. Ophthalmol. 1996, 40/1: 62-65

4. Cornea 1992; 11(4):288-293

Descripcion:

Hialof Hidra contiene Hialuronato de Sodio, indicado como lubricante ocular.

Composición:

Hialof Hidra no contiene preservantes.

Cada 1 mL (20 gotas) de solución oftálmica estéril contiene:
Hialuronato de sodio: 2 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:
Hialuronato de Sodio: 0,2 g
Excipientes: Hipromelosa 2906, bifosfato de sodio anhidro, cloruro de sodio, fosfato bisódico anhidro, edetato disódico, agua purificada c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los

compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es una molécula destinada a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar con una esponja constituida por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre sus moléculas, con propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. La pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y la permanencia en el sitio de acción constituyen importantes características que influyen en su efecto terapéutico. Las moléculas de ácido hialurónico sometidas a altas velocidades de desplazamiento, como sería el caso del parpadeo, se alinean en la dirección del parpadeo, ofreciendo menor resistencia y haciéndose menos viscosas. Posteriormente, la elasticidad de las moléculas les permite recuperar su disposición molecular original, lo que facilita la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de ruptura de la película lagrimal lo que produce un rápido alivio de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca (cuadros inflamatorios oculares externos).

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender Hialof Hidra.

Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.

En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Si Ud. nota cualquier otro efecto molesto o intensificación de alguno de los mencionados anteriormente, consulte a su médico.

Precauciones y Advertencias:

Usted debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado alergia a este producto o alguna otra sustancia. Si presenta reacciones alérgicas debe discontinuar el tratamiento y acudir a su médico.

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar Hialof Hidra junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

En caso de desarrollar alguna infección oftálmica recurrente o si es sometido a alguna cirugía ocular en el transcurso del uso de este producto, debe contactarse inmediatamente con su médico.

Uso Pediátrico:
No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

Uso Geriátrico:
No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

Embarazo y Lactancia:

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

Ud. debe comunicar a su médico de todos los medicamentos que está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar Hialof Hidra , especialmente oftálmicos.

No se recomienda utilizar Hialof Hidra junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de Hialof Hidra solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja.

En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

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

KEVAL

Antimigrañoso

Bibliografia:

Folleto producto Eletriptán Bluefish 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2022.

Descripcion:

KEVAL contiene Eletriptán, un agonista selectivo de los receptores 5-HT1B vascular y 5-HT1D neuronal, con acción anti-migrañoso.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Eletriptán (como bromhidrato) 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 2 y 6 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos del receptor de serotonina (5HT1). Código ATC: NO2CC06.

Mecanismo de acción:
Eletriptán es un agonista selectivo de los receptores 5-HT1B vascular y 5-HT1D neuronal. Eletriptán. Además, tiene una elevada afinidad por el receptor 5-HT1F, que puede contribuir a su mecanismo de acción antimigrañoso. Eletriptán tiene una escasa afinidad por los receptores humanos recombinantes 5- HT1A, 5-HT2B, 5-HT1E y 5-HT7.

Eficacia clínica y seguridad:
Según referencia bibliográfica, la eficacia y la seguridad de Eletriptán en el tratamiento agudo de la migraña se han evaluado en 10 ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron más de 6.000 pacientes (todos los grupos de tratamiento) a dosis de 20 a 80 mg. El alivio de la cefalea apareció a los 30 minutos tras la administración oral. Las tasas de respuesta (p. ej. reducción de la cefalea moderada o grave a ausencia de cefalea o a cefalea leve) 2 horas después de la dosis fueron del 59-77% para la dosis de 80 mg, 54-65% para la dosis de 40 mg, 47-54% para la dosis de 20 mg y 19-40% para placebo.
Según referencia bibliográfica, la recomendación de aumentar gradualmente la dosis hasta 80 mg procede de los estudios abiertos a largo plazo y de los estudios doble ciego a corto plazo, en los que sólo se observó una tendencia hacia una significación estadística.
Eletriptán es eficaz en la migraña asociada a la menstruación. Eletriptán, administrado durante la fase de aura,

no ha demostrado prevenir la cefalea migrañosa y, por lo tanto, Eletriptán sólo debe ser administrado durante la fase de cefalea de la migraña.
Según producto referente, en un estudio farmacocinético no controlado con placebo en pacientes con daño renal, se registraron mayores aumentos de la presión arterial tras una dosis de 80 mg de Eletriptán que en voluntarios sanos. Este hecho no se puede explicar por ningún cambio farmacocinético y por eso puede representar una respuesta farmacodinámica específica a Eletriptán en pacientes con daño renal.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Eletriptán se absorbe bien y de forma rápida en el tracto gastrointestinal (al menos el 81%) tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta en hombres y mujeres es aproximadamente del 50%. La mediana de la Tmax es de 1,5 horas tras la administración oral. Se demostró una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis clínica (20-80 mg).
El AUC y la Cmax de Eletriptán aumentaron aproximadamente un 20-30% tras su administración oral junto con una comida rica en grasas. Tras la administración oral durante un ataque de migraña, hubo una reducción de aproximadamente un 30% en el AUC y la Tmax se incrementó hasta 2,8 horas.
Según referencia bibliográfica, tras la administración de dosis repetidas (20 mg tres veces al día) durante 5-7 días, la farmacocinética de Eletriptán permaneció lineal y la acumulación era predecible. Con la administración múltiple de dosis superiores (40 mg tres veces al día y 80 mg dos veces al día), la acumulación de Eletriptán a lo largo de 7 días fue superior a lo esperado (aproximadamente un 40%).

Distribución:
El volumen de distribución de Eletriptán tras la administración IV es de 138 litros, y presenta una unión a proteínas de aproximadamente un 85%.

Biotransformación:
Estudios in vitro indican que Eletriptán se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo hepático P-450. Este hallazgo está basado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de Eletriptán tras su administración junto con eritromicina y ketoconazol, conocidos inhibidores potentes y selectivos de CYP3A4. Los estudios in vitro también indican una pequeña implicación de CYP2D6, aunque los estudios clínicos no indican evidencia alguna de polimorfismo con esta enzima.
Se han identificado dos metabolitos circulantes principales, que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática tras la administración de Eletriptán marcado con C14. El metabolito formado por N-oxidación y otro N-desmetilación, solo el N-desmetilación ha demostrado tener una actividad similar a Eletriptán en modelos animales in vitro, alcanzando concentraciones plasmáticas entre un 10-20% de Eletriptán. También se han observado metabolitos hidroxilados en orina y heces, pero no se han logrado identificar formalmente.

Eliminación:
La media del aclaramiento plasmático total de Eletriptán tras su administración IV es de 36 l/h dando lugar a una semivida plasmática de 4 horas aproximadamente. La media del aclaramiento renal tras su administración oral es de 3,9 l/h aproximadamente. El aclaramiento no renal constituye aproximadamente un 90% del aclaramiento total, indicando que eletriptán se elimina principalmente por vía metabólica.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
Género:
Según referencia bibliográfica, un metaanálisis de los estudios de farmacología clínica y los datos de un análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos, indican que el sexo no tiene una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de Eletriptán.

Pacientes de avanzada edad (mayores de 65 años):
Según referencia bibliográfica, aunque sin significación estadística, existe una pequeña reducción (16%) en el aclaramiento asociada con un incremento estadísticamente significativo de la semivida (de 4,4 horas a 5,7 horas aproximadamente) entre los ancianos (65-93 años) y los adultos más jóvenes.

Adolescentes (12-17 años):
Según referencia bibliográfica, la farmacocinética de Eletriptán (40 mg y 80 mg) en pacientes adolescentes con migraña tratados entre ataques, fueron similares a los observados en adultos sanos.

Niños (6-11 años):
El aclaramiento de Eletriptán en niños es igual al de adolescentes. No obstante, el volumen de distribución es inferior en niños, dando lugar a niveles plasmáticos más altos de lo que cabría esperar tras la administración de la misma dosis en adultos.

Deterioro en la función hepática:
Según producto referente, en sujetos con daño hepático (Child-Pugh A y B) se demostró un incremento estadísticamente significativo tanto en el AUC (34%) como en la semivida. Hubo un pequeño incremento en la Cmax (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Deterioro en la función renal:
Según referencia bibliográfica, los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 61-89 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 31-60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no presentaron ninguna alteración estadísticamente significativa en la farmacocinética de Eletriptán ni en su unión a proteínas plasmáticas. En este grupo se observaron elevaciones de la presión arterial.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:
Los datos preclínicos según producto referente no revelaron ningún riesgo especial para el hombre según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.

Indicaciones:

KEVAL® está indicado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura, para adultos.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología:
Los comprimidos de KEVAL® deben administrarse tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también son eficaces si se toman con posterioridad durante el ataque de migraña.
KEVAL®, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado que prevenga la cefalea migrañosa y, por tanto, KEVAL® sólo debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña.
Los comprimidos de KEVAL® no deben utilizarse de manera preventiva.

Dosis Usual:
Adultos (18-65 años): La dosis inicial recomendada es de 40 mg.
Si la cefalea migrañosa vuelve a aparecer en las 24 horas siguientes a una respuesta inicial, una segunda dosis de KEVAL® igual a la anterior se ha mostrado eficaz para tratar la recurrencia.
Si un paciente no obtiene respuesta a su cefalea en 2 horas con la primera dosis de KEVAL®, no debería tomar una segunda dosis para el mismo ataque, ya que no se ha establecido adecuadamente la eficacia con la segunda dosis. Los ensayos clínicos realizados muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque pueden aún responder al tratamiento de un ataque posterior.
Los pacientes que no obtengan una eficacia satisfactoria con 40 mg (p. ej., con buena tolerabilidad, pero sin respuesta al tratamiento en 2 ataques de 3), podrán ser tratados eficazmente con 80 mg (2 x 40 mg) en ataques de migraña posteriores. No se debe administrar una segunda dosis de 80 mg en las siguientes 24 horas.
La dosis máxima diaria no deberá ser superior a 80 mg.

Población pediátrica
Adolescentes (12-17 años):
No se ha establecido la eficacia de KEVAL® en adolescentes de 12 a 17 años. De los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.
Niños (6-11 años):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEVAL® en niños de 6 a 11 años. De los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:
La eficacia y seguridad de Eletriptán en pacientes mayores de 65 años no ha sido evaluada sistemáticamente dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos.
Por tanto, no se recomienda el uso de KEVAL® en ancianos.

Pacientes con daño hepático:
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado. Puesto que Eletriptán no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave, está contraindicado en estos pacientes.

Pacientes con daño renal:
Puesto que los efectos de KEVAL® sobre la presión arterial se incrementan en caso de daño renal, se recomienda una dosis inicial de 20 mg (medio comprimido de KEVAL® 40 mg) en pacientes con daño renal leve o moderado. La dosis máxima diaria no debe exceder los 40 mg (un comprimido de KEVAL® 40 mg). KEVAL® está contraindicado en pacientes con daño renal grave.

Forma de administración:
Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

Contraindicaciones:

KEVAL® está contraindicado en pacientes con:

• Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la composición.
• Daño hepático o renal grave.
• Hipertensión grave o moderadamente grave, o hipertensión leve no tratada.
• Enfermedad coronaria confirmada, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silente confirmada), síntomas objetivos o subjetivos de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal, vasoespasmo de las arterias coronarias.
• Arritmias significativas o insuficiencia cardiaca.
• Enfermedad vascular periférica.
• Antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
• Administración de ergotamina o derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) en las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con KEVAL®.
• Administración simultánea de KEVAL® otros agonistas del receptor 5-HT1.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Según referencia bibliográfica, Eletriptán se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5.000 sujetos, que tomaron una o dos dosis de Eletriptán 20, 40 u 80 mg. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareo. En los ensayos clínicos aleatorizados en los que se utilizaron dosis de 20, 40 y 80 mg, se ha mostrado una tendencia dosis-dependiente de la incidencia de acontecimientos adversos.

Lista tabulada de las reacciones adversas:
Según referencia bibliográfica, en pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas en ensayos clínicos, se notificaron las siguientes reacciones adversas (con una incidencia ≥1% y superior a placebo). Los acontecimientos se categorizan según la frecuencia como frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100) o raras (≥1/10.000, <1/1.000).

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Faringitis y rinitis		Infección del tracto respiratorio

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Pensamiento anormal, agitación, confusión, despersonalización, euforia, depresión e insomnio.	Labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, dolor de cabeza, mareo, hormigueo o sensación anormal, hipertonía, hipoestesia y miastenia.	Temblor, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, alteraciones del habla, estupor y perversión del gusto.	
Trastornos oculares		Visión anormal, dolor ocular, fotofobia y trastorno de la lagrimación.	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Dolor de oído, acúfenos	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones y taquicardia		Bradicardia, Isquemia o infarto del miocardio, arterioespasmo coronario.
Trastornos vasculares	Rubefacción	Trastorno vascular periférico.	Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sensación de opresión en la garganta	Disnea, trastorno respiratorio y bostezos	Asma y alteración de la voz
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, boca seca y dispepsia.	Diarrea y glossitis	Estreñimiento, esofagitis, edema de la lengua y eructos.
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia e incremento de AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudoración	Erupción y prurito	Trastornos de la piel y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, mialgia	Artralgia, artrosis y dolor óseo.	Artritis, miopatía y sacudidas musculares.
Trastornos renales y urinarios		Frecuencia urinaria aumentada, alteración del tracto urinario y poliuria.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Dolor de mama y menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor, astenia, síntomas torácicos (dolor, sensación de opresión, presión), escalofríos y dolor	Malestar general, edema de cara, sed, edema y edema periférico	

Según referencia bibliográfica, los acontecimientos adversos frecuentes observados con eletriptán son los típicos acontecimientos adversos notificados con los agonistas del receptor 5-HT1, como clase.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser graves,

incluyendo angioedema.
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome serotoninérgico, casos raros de síncope, accidente cerebrovascular.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos cardiacos: isquemia o infarto de miocardio, arteriospasmo coronario.
- Trastornos gastrointestinales: al igual que ocurre con otros agonistas 5HT 1B/1D, se han notificado casos raros de colitis isquémica, vómitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

KEVAL® debe ser utilizado solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña. No utilizar en el tratamiento de la migraña hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.
No debe ser administrado para el tratamiento de las cefaleas “atípicas”, tales como cefaleas que pueden estar relacionadas con una patología posiblemente grave (ictus, rotura de aneurisma) en los que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial.
KEVAL® puede asociarse a síntomas transitorios incluyendo dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y extenderse a la garganta. Si tales síntomas se consideraran indicativos de cardiopatía isquémica, no debe administrarse ninguna dosis adicional y se debe realizar una evaluación adecuada.
KEVAL® no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).
Los agonistas del receptor 5-HT1 se han asociado con vasoespasmo coronario. Se han comunicado casos raros de isquemia o infarto miocárdico con agonistas del receptor 5-HT1.
Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante la utilización simultánea de triptanes con preparados medicinales que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Pacientes con insuficiencia cardiaca:
KEVAL® no debe administrarse sin una evaluación previa en pacientes con una posible enfermedad cardiaca no diagnosticada ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p.ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o sometidos a un tratamiento de sustitución de la nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y pacientes con antecedentes familiares importantes de EC). Puede que los exámenes cardiacos no identifiquen a todos los pacientes que padecen una enfermedad cardiaca y, en casos muy raros, han aparecido alteraciones cardiacas graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se han administrado agonistas 5-HT1.

Según referencia bibliográfica dentro del intervalo de dosis clínicas, se han observado incrementos ligeros y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o superiores. Sin embargo, en el programa de ensayos clínicos, estos incrementos no se asociaron con secuelas clínicas. El efecto fue mucho más pronunciado en sujetos con daño renal y en pacientes con edad avanzada. En pacientes con daño renal, el intervalo de las medias de los incrementos máximos de la presión arterial sistólica fue de 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) y para la presión arterial diastólica fue de 14-21 mmHg (normal 4 mmHg). En pacientes con edad avanzada, el incremento máximo medio de la presión arterial sistólica fue de 23 mmHg comparado con 13 mmHg en adultos jóvenes (placebo 8 mmHg). También se han recibido notificaciones post-comercialización de aumentos en la presión arterial en pacientes que estaban tomando dosis de 20 y de 40 mg de eletriptán, en pacientes que no sufrían daño renal y que no eran de edad avanzada.

Cefalea por sobremedicación:
El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de la cefalea puede agravarlas. Si sospecha o experimenta esta situación se debe buscar ayuda médica y discontinuar el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por sobremedicación puede sospecharse en pacientes que sufren cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debidas al) uso habitual de medicamentos antimigrañosos.

Síndrome serotoninérgico:
Según referencias bibliográficas, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de

serotonina y noradrenalina (IRSNs). Estas reacciones pueden ser graves. Si el tratamiento concomitante de eletriptán y un ISRS o IRSN está justificado clínicamente, se aconseja una monitorización cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, o si se añade algún otro medicamento serotoninérgico.

KEVAL® contiene Lactosa:
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

KEVAL® contiene colorante rojo FD&C N°40:
Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N°40, puede provocar reacciones de tipo alérgico.

KEVAL® contiene Sodio:
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
La influencia de KEVAL® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.
La migraña o el tratamiento con KEVAL® pueden producir somnolencia o mareo en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que evalúen su capacidad para realizar tareas complejas, como conducir, durante los ataques de migraña y tras la administración de KEVAL®.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. No se dispone de datos clínicos sobre exposición a Eletriptán en el embarazo. Según referencia bibliográfica, los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo embrió/fetal, parto o desarrollo postnatal. Eletriptán debería utilizarse en el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia: Eletriptán se excreta en la leche materna. Según referencia bibliográfica, en un estudio de 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad total media de Eletriptán en la leche materna de este grupo a lo largo de 24 horas fue del 0,02% de la dosis. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de Eletriptán a mujeres en periodo de lactancia. La exposición del niño puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Eletriptán:
Según referencias bibliográficas, en los ensayos clínicos pivotales de eletriptán no se han notificado evidencias de interacciones con beta- bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y flunarizina, pero no se dispone de datos de estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos (a excepción de propranolol, véase a continuación).
El análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos del producto referente ha sugerido que es improbable que los siguientes medicamentos (betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia hormonal sustitutiva a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, y bloqueantes de los canales de calcio) tengan algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de eletriptán.
Eletriptán no es un sustrato de la MAO. Por consiguiente, no es de esperar que exista una interacción entre eletriptán y los inhibidores de la MAO.
Según referencia bibliográfica, en estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la Cmax de eletriptán se incrementó 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces respectivamente. El aumento del AUC de eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2,0 veces respectivamente. Estos efectos no se consideran clínicamente significativos puesto que no hubo aumentos asociados de la presión arterial ni de los acontecimientos adversos en comparación con la administración de eletriptán sólo.
En estudios clínicos del producto referente con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la Cmax (2 y 2,7 veces) y en el

AUC (3,6 y 5,9 veces) de eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la t1/2 de eletriptán desde 4,6 a 7,1 horas para eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para ketoconazol. Por tanto, Eletriptán no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p.ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).
Según referencia bibliográfica, en ensayos clínicos con cafeína/ergotamina oral administradas 1 y 2 horas después de Eletriptán, se observaron pequeños, aunque aditivos, incrementos en la presión arterial, que son predecibles teniendo en cuenta la farmacología de ambos medicamentos. Por consiguiente, se recomienda que los fármacos que contengan tanto ergotamina como derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina) no se administren en las 24 horas siguientes a la administración de Eletriptán. Asimismo, deben transcurrir al menos 24 horas desde la administración de un medicamento que contenga ergotamina antes de la administración de Eletriptán.

Efecto de Eletriptán sobre otros medicamentos:
Según referencia bibliográfica, no existe evidencia in vitro o in vivo de que las dosis clínicas (y sus concentraciones asociadas) de Eletriptán sean inhibidoras o inductoras de las enzimas del citocromo P450 incluyendo las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4, por lo que se considera improbable que Eletriptán cause interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por estas enzimas.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)/ Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y Síndrome Serotoninérgico.
Según referencia bibliográfica, se han notificado casos de pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) o Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y triptanes.

Sobredosificación:

Según referencia bibliográfica, algunos pacientes han recibido dosis únicas de 120 mg sin efectos adversos significativos. Sin embargo, teniendo en cuenta la farmacología de este grupo terapéutico, podría aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves tras una sobredosis.
En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de apoyo estándar requeridas. La semivida de eliminación de KEVAL® es de aproximadamente 4 horas, y, por tanto, la monitorización de los pacientes y la administración de un tratamiento de apoyo general después de una sobredosis con KEVAL® debe continuar durante al menos 20 horas o mientras persistan los signos y síntomas.
Se desconoce el efecto que tienen la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de Eletriptán.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, a no más de 30ºC, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

LATOF

Antiglaucomatoso

Bibliografia:

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

Descripcion:

Latof contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost 0,005 g
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

PG F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 alfa y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de Latanoprost en algunas combinaciones.
Estudios realizados en pacientes tratados durante 6 meses una vez al día con Latanoprost experimentaron una reducción de la presión intraocular de 6 a 8 mmHg. Latanoprost una vez al día ha sido por lo menos tan efectivo

como timolol dos veces al día en reducir la presión intraocular. Se ha observado efectos aditivos sobre la presión intraocular con el uso combinado de timolol y Latanoprost en pacientes con glaucoma no controlado.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:
Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido, para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.
Se ha descrito una reducción significativa de la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.
Reducciones significativas en la presión intraocular se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de Latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de Latanoprost aplicado una vez al día versus dos veces al día, podría estar relacionada con el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución:
El volumen de distribución en humanos es de 0,16 ± 0,02 L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local.
Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo:
Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:
La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida (t1/2 = 17 min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.
Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presentan intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica
Vía : Ocular
Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:
Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo

menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a los derivados de las prostaglandinas. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas oculares reportadas con una incidencia entre un 5 y un 15% fueron: visión borrosa, ardor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, prurito, aumento de la pigmentación del iris y queratitis punctata.

Otros eventos adversos reportados con una incidencia entre el 1% y el 4% son: ojo seco, dolor ocular, lagrimeo excesivo, formación de costras palpebrales, malestar, dolor o edema palpebral, eritema, y fotofobia.

Las reacciones adversas, que se presentan en menos del 1% de los pacientes son: conjuntivitis y diplopía.

Reacciones adversas consideradas muy raras son: embolia arterial de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea en retinopatía diabética.

A nivel sistémico, las reacciones adversas reportadas más comúnmente son: infección del tracto respiratorio superior/resfriado o gripe, (4%). Dolor en el pecho/angina de pecho/ dolor de espalda y reacción alérgica en la piel (1 a 2%).

También se ha reportado asma y exacerbación del asma, disnea, edema corneal y erosiones, queratitis por herpes, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.
Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.
Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el

tratamiento.
Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

No hay experiencia en el uso delatanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre las personas de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la administración de latanoprost y pueden volver a colocarse 15 minutos después de la administración.

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otros) con dosis muy superiores a las máximas recomendadas en humanos; sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Por esa razón, latanoprost puede ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando latanoprost necesita ser administrado a una mujer que esta amamantando o planea hacerlo, e informar a la paciente.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Medicamentos con acción hipotensora ocular (timolol, adrenalina y acetazolamida) pueden potenciar el efecto de Latanoprost.

Se debe esperar por lo menos 5 minutos entre las aplicaciones de dos diferentes gotas oftálmicas.

Sobredosificación:

Aparte de la irritación ocular, la hiperemia conjuntival o epiescleral, los efectos de una sobredosis de latanoprost administrado por vía ocular no se conocen. La administración intravenosa de altas dosis de latanoprost en monos se ha asociado con broncoconstricción transitoria, sin embargo, en 11 pacientes con asma bronquial tratados con latanoprost, no hubo broncoconstricción inducida. La perfusión intravenosa de hasta 3 mg/Kg en voluntarios sanos produce concentraciones plasmáticas 200 veces mayor que durante el tratamiento clínico, y no se observaron reacciones adversas. Dosis intravenosas de 5,5 a 10 mg/Kg causó dolor abdominal, mareo, fatiga, sofocos, náuseas y sudoración.

En caso de ocurrir una sobredosis con latanoprost solución oftálmica estéril, el tratamiento debe ser sintomático.

Almacenaje:

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

LATOF-T

Antiglaucomatoso

Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost / timolol.

2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814; TIMOLOL OPHTALMIC.

3. Monografía producto original, timolol de uso oftálmico, publicado por la FDA con fecha: 24 de junio del 2006.

4. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002.

Descripcion:

LATOF-T es una asociación de timolol y latanoprost para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost: 0,005 g
Timolol (Como maleato): 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Timolol y latanoprost están disponibles en una asociación oftálmica para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo sin propiedades de estabilizador de membrana, y sin actividad simpaticomimética intrínseca. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

Los diferentes mecanismos de acción de estos agentes proporcionan la justificación de su uso combinado en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. Al parecer, timolol reduce la presión intraocular mediante la inhibición de la producción de humor acuoso, junto con un ligero aumento en el drenaje de humor acuoso, sin afectar la capacidad de adaptación o el tamaño de la pupila. Por otra parte, latanoprost produce la reducción de

la presión intraocular aumentando el drenaje uveoescleral.

Dado que ambos agentes, timolol y latanoprost, administrados por vía oftálmica, poseen eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular; estudios comparativos en pacientes, con estas patologías, han indicado que latanoprost es al menos tan eficaz como el timolol en el control del glaucoma y de la hipertensión ocular. El uso combinado de estos agentes ha producido efectos aditivo-reductores sobre la presión intraocular.

Prostaglandina (PG) F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma.

Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

Por otra parte, timilol es capaz de reducir la presión intraocular elevada (PIO) tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes normotensos ocularmente. Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que el clorhidrato de propranolol cuando se administra de manera sistémica, así como ha demostrado poseer un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías.

Timolol disminuye la PIO en voluntarios sanos sin afectar el tamaño, la capacidad adaptación de la pupila, la agudeza visual y la presión sanguínea. De los alfa bloqueadores que han sido estudiados, timolol parece ser el que posee mayores efectos hipotensores oculares.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de latanoprost en algunas combinaciones.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico que compite con las catecolaminas para ocupar los sitios de unión del receptor beta simpático. Bloquea receptores beta1 y beta2, por lo tanto, no es cardioselectivo; timolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto anestésico local o estabilizante de membranas. El mecanismo exacto por el cual los -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no esta claramente establecido. Estudios de fluorofotometría sugieren que la reducción en la producción de humor acuoso es el efecto predominante. Timolol parece causar poco efecto sobre la salida del humor acuoso.

FARMACOCINÉTICA

Latanoprost

Absorción:
Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa en la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular, se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de latanoprost una vez al día versus dos veces al día puede estar basada en el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución
El volumen de distribución en humanos es de 0,16 ± 0,02 L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local. Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo
Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea, convirtiéndolo en un ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

Excreción
La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida (t1/2 = 17 min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Timolol

Absorción
El grado de absorción sistémica de timolol tras la aplicación oftálmica no ha sido completamente establecido; sin embargo, la absorción puede efectivamente ocurrir, lo que se corrobora debido a los efectos adversos sistémicos descritos después de la administración oftálmica de la droga. Tras la administración tópica de solución de timolol 0,5% dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron entre los 0,46 y 0,35 ng/mL. En las personas que reciben timolol 0,5% una vez al día, las concentraciones máximas promedio son de 0,28 ng/mL. Tras la aplicación tópica en el ojo de una solución de timolol 0,5% la reducción de la PIO generalmente ocurre dentro de 15-30 minutos, alcanza el efecto máximo en 1 a 5 horas y persiste por alrededor de 24 horas.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica.
Vía : Ocular
Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:
Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol o a los derivados de las prostaglandinas o a algún otro beta-bloqueador. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

No administrar a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no administrar a pacientes con manifiesta insuficiencia cardiaca, bradicardia sinusal grave, shock cardiogénico, o bloqueo AV de segundo o tercer grado: la administración de timolol podría producir una exacerbación de cualquiera de estas patologías.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de la asociación oftálmica de latanoprost/timolol fueron: ardor (11% de los pacientes) y hiperemia conjuntival (9%). Mientras que el prurito local, la sensación de ojo seco y el excesivo lagrimeo sólo se observaron ocasionalmente. No hubo cambios significativos en la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino, o en el segmento posterior durante el tratamiento.

En un estudio que incluyó pacientes con glaucoma, tratados con la combinación latanoprost/timolol en un régimen de una vez al día (latanoprost 0.005%/timolol al 0,5%) no se informaron efectos adversos sistémicos significativos.

Se ha informado pigmentación del iris en un 16 – 20% de todos los pacientes tratados con latanoprost. Esta pigmentación es más común en pacientes con color de ojos mixtos azul/pardo, verde/pardo o amarillo/pardo. Además se ha observado oscurecimiento, enrojecimiento y alargamiento de las pestañas en un 37,4% de los pacientes tratados con latanoprost.

Se ha informado la sensación de cuerpo extraño y visión borrosa durante la administración, irritación local (que no impide que se siga aplicando), blefaritis, conjuntivitis, trastornos corneales, dolor ocular.

Se ha reportado bradicardia. En personas asmáticas puede producir broncoespasmo.

Otras manifestaciones reportadas son: cefalea, rash, dolor de espalda, de las articulaciones y musculares, erosiones dérmicas, uveítis. Para Latanoprost se ha reportado casos de oscurecimiento de la piel palpebral.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos tras la aplicación tópica, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de beta-bloqueadores pueden ocurrir con la administración oftálmica, incluyendo reacciones respiratorias y cardiacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardiaca.

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica estéril ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO. Tampoco se recomienda la administración de 2 betabloqueadores locales.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

No hay evidencia en el uso de Latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

Debido a los potenciales efectos de los medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgen signos o síntomas que sugieran una reducción del flujo sanguíneo cerebral tras el inicio de la terapia con timolol, se debe considerar una terapia alternativa.

Desprendimiento de la coroides después de procedimientos de filtración, ha sido reportado con la administración de reductores de la producción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alergenos, cuando se encuentran en tratamiento con beta-bloqueadores.

Se ha informado que los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar la debilidad muscular consistente en ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Timolol rara vez ha reportado aumentar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos, por lo que este tipo de pacientes debe ser observado con atención.

Embarazo y Lactancia:

EMBARAZO: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad del uso de esta asociación durante el embarazo. Se han descrito efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo.

LACTANCIA: Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. En consecuencia esta asociación no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.
Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador -adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y/o bradicardia marcada; también se puede producir vértigo, síncope y/o hipotensión ortostática.

La administración concomitante de bloqueadores -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio o de glucósidos cardíacos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por ello se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y/o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo sinoauricular y la conducción cardiaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando quinidina y timolol se utilizan de forma concomitante, ya sea administrado por vía oral u oftálmica. Esta interacción ha sido atribuida a la inhibición del metabolismo de timolol (a través del citocromo P-450 isoenzima 2D6) por quinidina.

Sobredosificación:

A nivel local, la sobredosis puede producir irritación, hiperemia y rash. Además existen notificaciones de casos de sobredosis inadvertidas con timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con la sobredosificación por vía sistémica: mareos, cefalea, dolor muscular, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardiaco.

Tratamiento
Se debe acudir inmediatamente a un centro asistencial para controlar la sintomatología presente y aplicar las medidas de soporte adecuadas.

Almacenaje:

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

LEOVAL

Antiepiléptico

Bibliografia:

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

Descripcion:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 500 mg contiene:
Levetiracetam 500 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 1000 mg contiene:
Levetiracetam 1000 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LEOVAL 500 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
LEOVAL 1000 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA
El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria, sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.
Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina, inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado, en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

EFECTOS FARMACODINÁMICOS
Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Adultos y adolescentes

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.
El pico de nivel plasmático (Cmáx) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días, con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (Cmáx) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/mL respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa.

Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 mL/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66% y el 24% de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Poblaciones especiales de Pacientes

Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal: El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica, la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50% como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica: Niños (4 a 12 años)
Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso, fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolecentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología
– Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
La dosis inicial recomendada es de 250 mg, dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg, dos veces al día, tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg, dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg, dos veces al día.

– Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg, dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg, dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg, dos veces al día, cada dos a cuatro semanas.

Población pediátrica:
El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis.

– Monoterapia
No se ha establecido la seguridad y eficacia de LEOVAL como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

– Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg
LEOVAL solución oral es la formulación más adecuada para su administración en niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar LEOVAL solución oral para administrar dosis por debajo de 500 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg, debe ser 250 mg, dos veces al día, con una dosis máxima de 750 mg, dos veces al día.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Insuficiencia Renal
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en mL/min (CLcr).

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)	Dosis y Frecuencia
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis£¹¥	-	500 a 1.000 mg una vez al día£²¥

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg, en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)	Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) una vez al día £¹¥£²¥

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m2.

Forma de administración
Los comprimidos recubiertos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones

hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes, demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito.

Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando Levetiracetam se administra junto con Topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:
De acuerdo a estudios clínicos publicados

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad, ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que Levetiracetam no era diferente (no era inferior) al placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto, no experimentaron un empeoramiento en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p.ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día, cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.
Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas, se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
En estudios animales, no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo:
Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos, han documentado hallazgos en alrededor de 1.000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada, tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia:
Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.
Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:
Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.
Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos, que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg, cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato, disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral, al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LEOVAL INYECTABLE

Antiepiléptico

Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LEVETIRACETAM solución concentrada para perfusión 100 mg/mL, publicado por la AEMPS.

Descripcion:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada vial de 5 mL de solución contiene:
Levetiracetam 500 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 viales de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se

correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
El perfil farmacocinético se ha determinado mediante la administración oral. Una dosis única de 1.500 mg de levetiracetam diluida en 100 mL de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral de 1.500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4.000 mg diluidas en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 15 minutos y dosis de hasta 2.500 mg diluidas en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % perfundidas durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinéticos y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. El perfil farmacocinético no dependiente del tiempo de levetiracetam también se determinó mediante la perfusión intravenosa de una dosis de 1.500 mg durante 4 días, administrada dos veces al día.

No hay evidencia relevante de variabilidad circadiana, de género o raza. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Distribución: La concentración plasmática máxima (Cmax) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1.500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de 51 + 19 µg/mL (media aritmética + desviación estándar).

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio, fue de 0,96 mL/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis

(aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis. La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada:
En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática:
En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica Niños (4 a 12 años):
No se ha investigado la farmacocinética tras la administración intravenosa en pacientes pediátricos.

Sin embargo, basándonos en las características farmacocinéticas de levetiracetam, tras la administración intravenosa en adultos y en la farmacocinética tras la administración oral en niños, se espera que la exposición (AUC) a levetiracetam sea similar en pacientes pediátricos de 4 a 12 años tras la administración oral y tras la administración intravenosa.

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Indicaciones:

LEVETIRACETAM está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEVETIRACETAM está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de la crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12

años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Levetiracetam concentrado es una alternativa para pacientes en los que no es factible temporalmente la administración oral.

Posología y Administración:

Vía intravenosa
Dosis: según prescripción médica.

Posología
El tratamiento con levetiracetam se puede iniciar tanto por administración intravenosa como por administración oral.
La conversión desde la administración oral a la administración intravenosa se puede realizar directamente sin modificar la dosis, manteniendo la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

– Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

– Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

– Monoterapia en niños de 4 a 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

– Terapia concomitante en niños entre los 4 y 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg.
El médico debe prescribir la forma farmacéutica y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.
La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/ reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.
La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	**Dosis inicial:** **10 mg/kg dos veces al día**	**Dosis máxima:** **30 mg/kg dos veces al día**
15 kg£¹¥	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg£¹¥	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg£²¥	500 mg dos veces al día	1.500 dos veces al día

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100 mg/mL solución oral.
(2) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

– Terapia en niños de edad inferior a los 4 años
No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam concentrado para perfusión en niños menores de 4 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores):
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

– Insuficiencia Renal:
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en mL/ min (CLcr).

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en mL/min, del paciente. El CLcr, en mL/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m2)}} \times 1{,}73$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia**
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis£¹¥	-	500 a 1.000 mg una vez al día£²¥

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.
El CLcr en mL/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para niños y adolescentes jóvenes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{}$$

Creatinina sérica (mg/dl)

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de Creatinina (mL/ min/ 1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg**
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) una vez al día£¹¥£²¥

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg), luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m2.

Forma de Administración
LEOVAL solución concentrada para perfusión 100 mg/mL es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 mL de un diluyente compatible como mínimo y administrarse por vía intravenosa como una perfusión intravenosa de 15 minutos.

LEOVAL solución concentrada para perfusión 100 mg/mL es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes:
– Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%)
– Solución para inyección de Ringer lactato
– Solución para inyección de Dextrosa 50 mg/mL (5%)

Preparación y administración de LEOVAL solución concentrada para perfusión 100 mg/mL.

Dosis	**Volumen de retirada**	**Volumen de diluyente**	**Tiempo de perfusión**	**Frecuencia de administración**	**Dosis diaria total**
250 mg	2.5 mL (medio vial de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	500 mg/día
500 mg	5 mL (un vial de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	1.000 mg/día
1,000 mg	10 mL (2 viales de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	2.000 mg/día
1,500 mg	15 mL (3 viales de 5 mL)	100 mL	15 minutos	dos veces al día	3.000 mg/día

Este medicamento es de un solo uso, por lo que la solución no utilizada debe desecharse.

El producto diluido se debe administrar inmediatamente. En caso contrario, almacenar a no más de 25° C durante máximo 24 horas.

Duración del tratamiento
No se tiene experiencia en la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo superior a 4 días.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón, a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humana y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembras preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos, cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.
Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención. Rara: coreoatetosis, discinesia, hipercinesia.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito. Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p.ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Suicidio:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.
Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: No hay datos suficientes sobre el uso de Levetiracetam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia: Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:
Datos de estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.
Como en adultos, en pacientes pediátricos no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.
Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular

renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Alcohol:
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Sobredosificación:

Síntomas:
Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación:
En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LEOVAL SOLUCION

Antiepiléptico

Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LEVETIRACETAM solución oral 100 mg/mL, publicado por la AEMPS.

Descripcion:

LEOVAL Solución Oral contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:
Levetiracetam 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 300 mL

Propiedades Farmacológicas:

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus

análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida.

No hay evidencia relevante de variabilidad circadiana, de género o raza. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.
El pico de nivel plasmático (Cmax) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (Cmax) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.
Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).
El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada:
En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática:
En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica (4 a 12 años):
Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolecentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta la administración intravenosa puede realizarse en forma directa, sin titulación de dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

La solución oral puede ser diluida en un vaso de agua y puede ser administrada con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Posología
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años:
La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

- Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

- Monoterapia en niños de 4 a 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

- Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.
En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	**Dosis inicial:** **10 mg/kg dos veces al día**	**Dosis máxima:** **30 mg/kg dos veces al día**
15 kg£¹¥	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg£¹¥	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg£²¥	500 mg dos veces al día	1.500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con LEOVAL solución oral 100 mg/ml.
(2) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

– Insuficiencia Renal
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en ml/ min (CLcr).

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{\text{[140-edad (años)] x peso (kg)}}{\text{72 x creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ (x 0.85 para mujeres)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m2)}} \text{ x 1,73}$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia**
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisiskg£¹¥	-	500 a 1.000 mg una vez al díaf£²¥

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.
El CLcr en ml/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes y niños hasta los 4 años, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m2)} = \frac{\text{Altura (cm) x ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg**
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a0,20 ml/kg) dos veces al día

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)	Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día £¹¥£²¥

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m2.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.
Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención. Rara: Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito. Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.
Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia: Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos
Estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LUDIUM 20 MG

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5

Bibliografia:

1.- Folleto profesional y paciente para Tadalafilo (CIALIS) publicado por la AEMPS, Julio 2015 en el link: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02237005/FT_02237005.pdf

Descripcion:

Ludium contiene Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 20 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

LUDIUM 20 mg: Envase con 1 y 4 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por Tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos:
Los estudios in vitro han mostrado que Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de Tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de Tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de LUDIUM es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, LUDIUM es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También Tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7 y PDE10.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmáx) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha

determinado la biodisponibilidad absoluta de Tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de Tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LUDIUM puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que Tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de Tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad: La farmacocinética de Tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de Tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a Tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a Tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de LUDIUM en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de Tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe LUDIUM en régimen de administración diaria, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes: La exposición a Tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de Tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente Tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

Indicaciones:

LUDIUM de 20 mg está indicado en:

- EL tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que LUDIUM sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual.

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Posología y Administración:

Posología en hombres adultos: En general, la dosis recomendada es de 10 mg (mitad del comprimido de 20 mg) tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que la dosis de 10 mg de LUDIUM no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

LUDIUM 10 mg y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hombres diabéticos: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica: No existe una recomendación de uso específica para LUDIUM en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:
LUDIUM está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que LUDIUM incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del LUDIUM y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, LUDIUM está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LUDIUM no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de LUDIUM está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

LUDIUM está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo LUDIUM, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando LUDIUM para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de LUDIUM. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con LUDIUM de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas:
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema[2]
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular[1] (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios[1], migraña[2], convulsiones[2], amnesia transitoria.
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defecto del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)[2], obstrucción vascular retiniana[2]
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfenos	Sordera súbita
Trastornos cardiacos[1]			
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]
Trastornos vasculares			
	Rubor	Hipotensión[3], hipertensión	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2], hiperhidrosis (sudoración)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico[1] , edema periférico, fatiga	Edema facial[2], Muerte cardiaca súbita [1], [2]

([1]) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
([2]) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
([3]) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales:
Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con LUDIUM considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad

sexual. LUDIUM tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LUDIUM es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular: Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LUDIUM, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de LUDIUM puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de LUDIUM y doxazosina.

Visión: Estudios de postmarketing han evidenciado con escasa incidencia casos de pérdida de la visión repentina, atribuido a la neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION), condición en que el flujo sanguíneo al nervio óptico es bloqueado. Hasta el momento, no es posible determinar si los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son la causa de la pérdida de la visión o si este problema se debe a factores predisponentes del paciente, como problemas ópticos de tipo anatómicos, edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperlipidemia o tabaquismo, o a una combinación de ambos.

Se debe advertir a aquellos pacientes que va han experimentado un episodio de NAION en un ojo que tienen riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de NAION. Además se debe instruir a los pacientes de solicitar atención médica inmediata si presentan una repentina pérdida de la visión en uno o en ambos ojos, debido a que puede ser un episodio de neuropatía óptica isquémica no arterítica y que puede ser permanente.

Disminución o pérdida súbita de audición: Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de LUDIUM. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar LUDIUM y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal y hepática: Debido al aumento en la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de LUDIUM en pacientes con insuficiencia renal grave

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de LUDIUM a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse LUDIUM, el médico o debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene: Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

LUDIUM se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4: Debe tenerse precaución cuando se prescriba LUDIUM a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a LUDIUM (AUC).

LUDIUM y otros tratamientos para la disfunción eréctil: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LUDIUM con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar LUDIUM en dichas combinaciones.

Lactosa: LUDIUM contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de LUDIUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LUDIUM, antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

El uso de LUDIUM® no está indicado en mujeres.

Embarazo: Los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LUDIUM durante el embarazo.

Lactancia: Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. LUDIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de LUDIUM como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de LUDIUM, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo:

Inhibidores del citocromo P450:
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para LUDIUM solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podría verse aumentadas.

Transportadores:
Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450:
Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de Tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de Tadalafilo.

Efectos de Tadalafilo sobre otros medicamentos:

Nitratos:
En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de LUDIUM® a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico. En aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de LUDIUM (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de LUDIUM. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio):
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.
En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de Tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de Tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat:
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa:
En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina):
En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica

en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina:
Se ha observado que Tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol:
La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de Tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de Tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol).

Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró Tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con Tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:
No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que LUDIUM® no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina):
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido acetilsalicílico:
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos:
No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Sobredosificación:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

LUDIUM 5 MG

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5

Bibliografia:

Ficha Técnica del producto Tadalafino (Acore) comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Septiembre 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84402/FT_84402.html

Descripcion:

Ludium contiene Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LUDIUM 5 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción:
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de estimulación sexual.
El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de cGMP en el cuerpo cavernoso, también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su vascularización. La relajación vascular que se produce, aumenta la perfusión sanguínea, el cual podría ser el mecanismo por el que se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden estar complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos:
Los estudios in vitro han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es

más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos.

La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad:
La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1 %).
Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Disfunción eréctil:
Se realizaron tres ensayos clínicos para tadalafilo a demanda en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a tadalafilo. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo tanto en la función eréctil como en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, como en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.
En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48 % en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.
Para la evaluación de la administración diaria de tadalafilo en dosis de 2,5, 5 y 10 mg, inicialmente se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderado, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con tadalafilo 2,5 mg, en comparación con un 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a tadalafilo 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68% en los pacientes tratados con tadalafilo en comparación con un 52 % en los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia benigna de próstata:
Tadalafilo fue estudiado en 4 ensayos de 12 semanas de duración que incluyeron más de 1500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejoría en puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg en los cuatro ensayos fue -4.8, -5.6, -6.1 y -6.3 comparado con -2.2, -3.6, -3.8 y -4.2 con placebo. La mejoría en la puntuación total en la escala internacional de síntomas prostáticos ocurrieron en un periodo de tiempo tan corto como 1 semana. En uno de los ensayos, que también incluyó tamsulosina 0.4 mg como un comparador activo, la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de

síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg, tamsulosina y placebo fueron -6.3, -5.7 y -4.2 respectivamente.
Uno de estos ensayos evaluó la mejoría en la disfunción eréctil y los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna en pacientes con ambas enfermedades. Las mejorías en el dominio función eréctil del índice internacional de función eréctil y en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos en este estudio fueron 6,5 y -6.1 con 5 mg de tadalafilo en comparación con 1.8 y -3.8 con placebo, respectivamente. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 71.9% con tadalafilo 5 mg comparado con el 48.3% con placebo.
La sostenibilidad del efecto fue evaluada en un estudio abierto de extensión de uno de los ensayos, el cual mostró que la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos observada a las 12 semanas se mantuvo hasta 1 año más con el tratamiento con tadalafilo 5 mg.

Población pediátrica:
Se ha realizado un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) en los que no se observó evidencia de eficacia. El estudio de tadalafilo de 3 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, se realizó en 331 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años con DMD que recibieron de forma simultánea tratamiento con corticosteroides. El estudio incluyó un período de 48 semanas doble ciego en el que los pacientes fueron asignados al azar a tadalafilo 0,3 mg/kg, tadalafilo 0,6 mg/kg, o placebo diario. Tadalafilo no demostró eficacia en el retraso de la disminución de la deambulación medida por la variable principal de distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M): el cambio medio por mínimos cuadrados (MC) para la DR6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo placebo, comparado con -64,7 m en el grupo de tadalafilo 0,3 mg/kg (p = 0,307) y -59,1 m en el grupo de tadalafilo 0,6 mg/kg (p = 0,538). Además, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los análisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmax) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.
Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LUDIUM puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.
En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad: La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada: Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg de tadalafilo. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C).
No se dispone de datos acerca de la administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe LUDIUM una vez al día, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes: La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.
No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.
No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 - 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.
Para que LUDIUM sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual.
Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.
El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Código ATC: G04BE08
Grupo terapéutico: Fármacos usados en disfunción eréctil

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos:
En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.
En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.
Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos:
La dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. La dosis recomendada para hombres adultos que estén siendo tratados tanto para la hiperplasia benigna de próstata como para la disfunción eréctil es también de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Aquellos pacientes que no puedan tolerar tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una alternativa terapéutica, ya que no se ha demostrado la eficacia de tadalafilo 2,5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo 2,5 ó 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata.

Hombres con insuficiencia hepática:
La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con LUDIUM a demanda es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de LUDIUM en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.
No se ha estudiado el régimen de administración diaria de LUDIUM para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica:
No existe una recomendación de uso específica para LUDIUM en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:
LUDIUM está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que Tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del Tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, LUDIUM está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LUDIUM no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de LUDIUM está contraindicado en:
- Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores.
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada.
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

LUDIUM está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo LUDIUM, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando LUDIUM para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de LUDIUM. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con LUDIUM de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas:
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema(²)	
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios1, migraña², convulsiones², amnesia transitoria.	
Trastornos oculares				
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defecto del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía	Coriorretinopatía serosa central

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
			óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)[2], obstrucción vascular retiniana[2]	
Trastornos del oído y del laberinto				
		Acúfenos	Sordera súbita	
Trastornos cardiacos[1]				
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]	
Trastornos vasculares				
	Rubor	Hipotensión[3], hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales				
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2], hiperhidrosis (sudoración)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades			
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
		Dolor torácico[1] , edema periférico, fatiga	Edema facial[2], Muerte cardiaca súbita [1],[2]	

([1]) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
([2]) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
([3]) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales: los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la

disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con LUDIUM:
Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata y determinar las potenciales causas subyacentes. Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares (ver sección Contraindicaciones). La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LUDIUM es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular:
Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LUDIUM, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores. En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta de administración diaria de tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva. En pacientes que están tomando alfa1 bloqueantes, la administración concomitante de LUDIUM puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión:
Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NAION en relación con la utilización de LUDIUM y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender tadalafilo. Respecto a NAION, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que, en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente (ver Contraindicaciones).

Disminución o pérdida súbita de audición:
Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de Tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar Tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal:
Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), la experiencia clínica limitada y la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:
Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria para el tratamiento bien de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene:
Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.
LUDIUM se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4:
Debe tenerse precaución cuando se prescriba Tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (AUC).

LUDIUM y otros tratamientos para la disfunción eréctil:
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LUDIUM con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar LUDIUM® en dichas combinaciones.

Lactosa
LUDIUM contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
La influencia de LUDIUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LUDIUM antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Embarazo: los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LUDIUM durante el embarazo.

Lactancia: los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. LUDIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de Tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de Tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450:
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para LUDIUM solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podría verse aumentada.

Transportadores:
Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450:
Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de Tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de Tadalafilo.

Efectos de Tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos:
En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de Tadalafilo a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico., en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafilo (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de Tadalafilo. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio):
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.
En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de Tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de Tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la

observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat:
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa:
En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina):
En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina:
Se ha observado que Tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol:
La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:
No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que LUDIUM no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina):
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido acetilsalicílico:
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos:
No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Sobredosificación:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

LUKANEX

Antiasmático

Descripcion:

LUKANEX contiene montelukast, un antagonista selectivo y competitivo de los receptores de cisteinil leucotrienos, capaz de inhibir los procesos inflamatorios implicados en el asma y la rinitis alérgica.

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Montelukast (como sal sódica):4 mg
Excipientes c.s.

Montelukast (como sal sódica):5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:
Montelukast:10 mg
Excipientes c.s.

Cada sachet contiene:
Montelukast:4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Lukanex 4 mg granulado: Envase con 40 sachets
Lukanex 4 mg comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos masticables
Lukanex 5 mg comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos masticables
Lukanex 10 mg comprimidos recubiertos: Envase con 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Montelukast es un antagonista selectivo y competitivo de los receptores de cisteinil leucotrienos, capaz de inhibir los procesos inflamatorios implicados en el asma y la rinitis alérgica.

Los cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y se liberan desde varias células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de cisteinil leucotrienos (CysLT) presentes en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células musculares lisas y los macrófagos de las vías respiratorias) y en células pro-inflamatorias (como eosinófilos y ciertas células mieloides).

Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y de la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los cisteinil leucotrienos incluyen aumento en la secreción de moco, aumento de la

permeabilidad vascular, edema de las vías aéreas, broncoespasmo y alteración de la actividad celular asociada a procesos inflamatorios. En la rinitis alérgica, los cisteinil leucotrienos son liberados desde la mucosa nasal después de la exposición al alergeno y se asocian con aumento de la resistencia de la vía aérea nasal y obstrucción nasal.

Debido al papel de los leucotrienos en la patogenia del asma, la modificación en la actividad de los leucotrienos tras la administración de montelukast reduce los síntomas en las vías respiratorias, disminuye el tono del músculo liso bronquial, y mejora el control del asma. En pacientes con asma, montelukast inhibe la bronco-constricción aguda o tardía inducida por la exposición a alérgenos, frío, aire seco y/o ejercicio.

MECANISMO DE ACCIÓN

Montelukast se une selectiva, competitiva y reversiblemente a los receptores de cisteinil leucotrienos (CysLT) tipo 1. Montelukast inhibe las acciones fisiológicas de la LTD4 en el receptor de CysLT tipo 1 sin ejercer ninguna actividad agonista.

Montelukast no muestra afinidad por los receptores prostanoides, colinérgicos, o -adrenérgicos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Montelukast es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 a 2,5 horas luego de la administración oral en ayunas de una dosis única de 5 mg (en adultos), o 4 mg (en niños de 2-5 años de edad). La biodisponibilidad oral del fármaco administrado en forma de comprimidos masticables de 5 mg en adultos es del 73% cuando se administra en ayunas y de un 63% cuando el fármaco se administra junto con las comidas.

El efecto de montelukast es evidente dentro de las primeras 4 horas después de la administración del fármaco y persiste durante 24 horas o más.

Distribución:
La distribución de montelukast en los tejidos y fluidos del cuerpo no ha sido totalmente caracterizada. El volumen de distribución es de 8-11 L. Montelukast se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas.

No se sabe si montelukast atraviesa la placenta en humanos; pero sí lo hace en ratas y conejos. Si bien no se sabe si montelukast se distribuye en la leche humana, el fármaco se distribuye en la leche de ratas.

Metabolismo:
Montelukast es ampliamente metabolizado por el CYP3A4 y el CYP2C9. Sobre la base de resultados in vitro, a dosis terapéuticas montelukast no inhibe CYP3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. In vitro montelukast ha demostrado ser un potente inhibidor del CYP2C8, sin embargo in vivo no existe evidencia que haya demostrado interacciones con otros fármacos debido a la inhibición del CYP2C8. Montelukast posee un tiempo de vida media de 2.7 a 5 horas.

Excreción:
Posee un clearance plasmático de 45 mL/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast, el 85% de la dosis se recupera en las heces dentro de los 5 días posteriores a la administración y sólo un 0,2% se recupera en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada muestran una disminución del metabolismo de montelukast, lo que implica incrementos del 41% en el promedio del área bajo la curva de montelukast; y un incremento en el tiempo de vida media a 7,4 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La farmacocinética de montelukast no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa o con hepatitis.

Insuficiencia renal: Dado que montelukast y sus metabolitos no se excretan por la orina, la farmacocinética de montelukast no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Género: La farmacocinética de montelukast es similar en ambos sexos.

Raza: Las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza no han sido estudiadas.

Adolescentes y pacientes pediátricos: Tras la administración de montelukast 10 mg a adolecentes mayores de 15 años, las concentraciones plasmáticas registradas de montelukast fueron similares a las descritas en pacientes adultos.

Tras la administración (comprimido masticable) de montelukast 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, y de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, se vio que el área bajo la curva y el tiempo de vida media fueron similares a los descritos en adultos tras la administración de un comprimido recubierto de 10 mg de montelukast.

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas fueron superiores a las observadas en adultos.

La exposición sistémica en niños de 12 a 23 meses de edad fue menos variable, pero siguió siendo superior a la observada en adultos. Sin embargo la seguridad y tolerabilidad de montelukast en una sola dosis diaria en niños de 6 a 23 meses es similar a la reportada en pacientes pediátricos mayores de dos años.

Indicaciones:

Montelukast está indicado en:
- Profilaxis y tratamiento crónico del asma en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 meses de edad.
- Prevención de la bronco-constricción inducida por ejercicio en pacientes adultos y adolecentes mayores de 15 años de edad
- Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en pacientes adultos y niños a partir de los 2 años de edad
- Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne en pacientes adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad:
Para el tratamiento del asma montelukast debe tomarse una vez al día, en la noche. La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg.

Para el tratamiento de la bronco-constricción inducida por el ejercicio en adultos y adolecentes mayores de 15 años de edad la dosis es de 10 mg de montelukast al menos 2 horas antes del ejercicio. No se debe tomar una nueva dosis dentro de las 24 horas siguientes a la administración. Los pacientes que ya están tomando montelukast para otra indicación (incluyendo asma) no deben tomar una dosis adicional para prevenir la bronco-constricción inducida por el ejercicio. Los pacientes deben tener disponible un ß-agonista de acción corta, en caso de crisis asmática.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, montelukast debe tomarse una vez al día. La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg.

Dosis pediátrica usual
Para el tratamiento del asma montelukast debe tomarse una vez al día en la noche. Las dosis recomendadas son:
Pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.
Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sachet de 4 mg.

Pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad: un sachet de 4 mg.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, montelukast debe tomarse una vez al día. La dosis recomendad es:
Pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.
Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sachet de 4 mg.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, la dosis recomendada es:
Pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.
Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sachet de 4 mg.
Pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad: un sachet de 4 mg.

Instrucciones para la administración del sachet
Montelukast puede administrarse directamente en la boca, disuelto en 1 cucharadita (5 ml) de fórmula para bebés, mezclado con la leche materna, o mezclado con una cucharada de alimentos blandos (puré de manzana, zanahoria, arroz)

Contraindicaciones:

Montelukast está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

No se ha observado evidencia de tumorogenicidad en los estudios de carcinogenicidad realizados durante 2 años en ratas Sprague-Dawley o durante 92 semanas en ratones con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día o 100 mg/kg/día, respectivamente. El área bajo la curva estimada en ratas con estas dosis fue de aproximadamente 120 y 75 veces el área bajo la curva registrada en adultos y niños, respectivamente, con la máxima dosis diaria oral recomendada. Mientras que el área bajo la curva estimada en ratones fue aproximadamente de 45 y 25 veces el área bajo la curva descrita en adultos y niños, respectivamente, a la dosis diaria oral máxima recomendada.

Montelukast demostró no tener actividad mutagénica o clastogénica a través de los siguientes ensayos in vitro de mutagénesis microbiana: ensayo de mutagénesis de células de mamífero V-79, ensayo de elución alcalina en hepatocitos de rata, ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, así como a través del ensayo in vivo de aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratón.

En los estudios de fertilidad en ratas hembras, montelukast produjo reducciones en los índices de fecundidad y fertilidad con dosis orales de 200 mg/kg (que equivale a aproximadamente 70 veces el área bajo la curva descrita en adultos con la dosis máxima diaria recomendada por vía oral). No se observaron efectos sobre la fertilidad femenina o la fecundidad a una dosis oral de 100 mg/kg (que equivale a aproximadamente 20 veces el área bajo la curva descrita en adultos con la dosis máxima diaria recomendada por vía oral). Montelukast no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas machos a dosis orales de hasta 800 mg/kg (que equivale a aproximadamente 160 veces el área bajo la curva descrita en adultos con la dosis máxima diaria recomendada por vía oral).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes son: infección del tracto respiratorio, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis y otitis.

En adultos y adolecentes mayores de 15 años de edad las reacciones adversas descritas son:
Generales: dolor abdominal, fatiga, fiebre.
Digestivos: dispepsia, dolor dental, gastroenteritis.
Psiquiátricos y del SNC: cefalea y mareos.
Respiratorios: tos, congestion nasal, infección del tracto respiratorio.
De la piel: prurito.

De laboratorio: Incremento de las ALT y AST, piuria.

En pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad las reacciones adversas descritas son faringitis, fiebre, sinusitis, cefalea, nauseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección viral, laringitis.

En pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad las reacciones adversas descritas son fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, faringitis, otitis, gripe, erupción cutánea, dolor de oído, gastroenteritis, dermatitis, conjuntivitis.

En pacientes pediátricos entre 6 y 23 meses de edad las reacciones adversas descritas son infección respiratoria, sibilancias, otitis media, faringitis, tonsilltis, tos, rinitis.

Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la comercialización de montelukast:
Trastornos sanguíneos y linfáticos: mayor tendencia a la hemorragia.
Sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, infiltración eosinofilica hepática.
Trastornos psiquiátricos: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, alteración del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (incluyendo el suicidio), tremor.
Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.
Trastornos cardíacos: palpitaciones.
Trastornos respiratorios: epistaxis.
Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos.
Trastornos hepatobiliares: hepatitis colestásica, lesión hepatocelular. La mayoría de estos eventos se produjeron en pacientes con factores de riesgo de enfermedad hepática (como administración concomitante con otros medicamentos), o pacientes con potencial desarrollo de enfermedad hepática.
Trastornos de la piel: angioedema, hematomas, eritema, prurito, urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.
Trastornos generales: edema. Los pacientes con asma en tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces puede presentar características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que suele tratarse con corticosteroides sistémicos. Estos efectos normalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los pacientes podrían presentar erupción cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía si se desarrolla eosinofilia.

Precauciones y Advertencias:

Montelukast no está indicado para el tratamiento del bronco-espasmo en los ataques agudos de asma, incluyendo los ataques asmáticos severos (estatus asmático). Se debe recomendar un tratamiento de emergencia apropiado a los pacientes asmáticos. El tratamiento con montelukast puede continuar durante las exacerbaciones agudas del asma. Los pacientes que sufren de exacerbaciones asmáticas después del ejercicio deben contar con un agonista beta de acción corta (inhalador) para poder tratar la exacerbación de los síntomas asmáticos. En el tratamiento del asma inducida por el ejercicio, montelukast no está indicado como monoterapia.

Durante el tratamiento con montelukast la dosis de corticosteroides puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, pero no deben ser sustituidos abruptamente, sean inhalados o administrados oralmente.

Los pacientes con sensibilidad a aspirina deben evitar consumir aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroidal mientras que este tomando montelukast. Aunque montelukast es eficaz mejorando la función pulmonar en pacientes asmáticos con sensibilidad a aspirina, no se ha demostrado que montelukast pueda evitar la bronco-constricción causada por aspirina y otros anti-inflamatorios no esteroidales, en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos tratados con montelukast. Informes post-comercialización de montelukast incluyen agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (incluyendo el suicidio), y tremor.

Se debe estar atento a los posibles eventos neuropsiquiátricos que puedan surgir. Los pacientes deben ser instruidos de notificar a sus médicos si experimentan cambios como los descritos anteriormente. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con montelukast si tales eventos ocurren.

Los pacientes con asma en tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofila sistémica, la que a veces puede presentarse con signos clínicos de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que suele tratarse con corticosteroides sistémicos. Estos efectos normalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales. Se debe estar alerta ante la posible aparición de eosinofilia. Los pacientes podrían presentar erupción cutánea vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatías. Una asociación causal entre montelukast y estas condiciones no se ha establecido.

Uso en pacientes geriátricos
No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes adultos. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y pacientes más jóvenes, aunque una mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores no puede ser descartada.

Uso pediátrico
Se ha demostrado la seguridad y eficacia de montelukast en:
- Pacientes pediátricos con asma entre los 12 meses y los 14 años de edad.
- Pacientes pediátricos con rinitis alérgica estacional entre los 2 y 14 años de edad
- Pacientes pediátricos con rinitis alérgica perenne entre los 6 meses y los 14 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de montelukast en:
- Pacientes pediátricos con asma, menores de 12 meses
- Pacientes con rinitis alérgica perenne, menores a 6 meses de edad
- Pacientes pediátricos menores a los 15 años de edad con bronco-constricción inducida por ejercicio.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Debido a la falta de información montelukast puede utilizarse en mujeres embarazadas sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

En raras ocasiones, defectos congénitos en las extremidades se han reportado en informes post-comercialización; sin embargo, la relación de causalidad entre estos defectos y la administración de montelukast no se ha establecido.

Lactancia: No se han realizado estudios con montelukast en madres que amamantan. Montelukast se excreta en la leche materna de ratas. Se recomienda precaución si montelukast se usa en mujeres que dan de mamar.

Interacciones:

Fenobarbital
Fenobarbital es un potente inductor del sistema citocromo P450. Cuando se administra concomitantemente con montelukast, el área bajo la curva (AUC) de montelukast disminuye aproximadamente en un 40%. Sin embargo, no se requiere ajuste en la dosis de montelukast

Prednisona
En los estudios farmacocinéticos, la administración de prednisona con montelukast hasta en dosis de 100 mg/día no se produjeron interacciones medicamentosas, sin embargo existe un reporte post comercialización de edema periférico tras el uso concomitante de prednisona y montelukast en un paciente de 23 años de edad con antecedentes de asma y alergias. Cuando prednisona fue retirado del régimen terapéutico, el edema se corrigió.

Repaglinida

Repaglinida se metaboliza por los sistemas enzimáticos CYP2C8 y CYP3A4. La administración conjunta con montelukast, un inhibidor de la CYP2C8, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de repaglinida. Se recomienda administrar con precaución.

Rifampicina
Rifampicina es un potente inductor del sistema citocromo P450. Aunque no se han realizado estudios con rifampicina y montelukast, se recomienda monitorización de la eficacia clínica de montelukast, cuando estos medicamentos deban ser co-administrados.

Sobredosificación:

En los casos de sobredosis reportados durante la experiencia post-comercialización la sintomatología fue consistente con el perfil de seguridad de montelukast e incluyó dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotriz.

Tratamiento general de la sobredosis:
No hay información específica sobre el tratamiento de una sobredosis de montelukast. Es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar la fracción de fármaco no absorbido del tracto gastrointestinal, monitorización clínica y tratamiento de apoyo, si es necesario. No se sabe si montelukast se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C.

MOXAVAL

Antibiótico

Bibliografia:

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

Descripcion:

MOXAVAL contiene moxifloxacino, un antibacteriano fluoroquinolónico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 400 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envases con 7 y 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA14

Mecanismo de acción:
Moxifloxacino posee actividad in vitro frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram- positivos y Gram-negativos.

La acción bactericida de moxifloxacino resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram-positivas, en comparación con el grupo C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes norA o pmrA observados en determinadas bacterias Gram-positivas.

Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacino presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Efectos sobre la flora intestinal en humanos:
Según referencias bibliográficas, tras la administración oral de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: se produjo una reducción de Escherichia coli, Bacillus spp., Enterococcus spp. y Klebsiella spp., al igual que de los anaerobios Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp,

Eubacterium spp y Peptostreptococcus spp. Hubo un aumento de Bacteriodes fragilis. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas.

Mecanismo de resistencia:
Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. Otros mecanismos de resistencia como las alteraciones de la permeabilidad (común en Pseudomonas aeruginosa) y los mecanismos de eflujo también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacino. La resistencia in vitro a moxifloxacino se adquiere mediante un proceso gradual, a través de mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, ADN girasa y topoisomerasa IV. Moxifloxacino es un sustrato para los mecanismos de eflujo activo en los organismos Gram-positivos.

Se observa resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacino inhibe tanto la topoisomerasa II como la IV con actividad similar en algunas bacterias Gram-positivas, estas bacterias pueden ser resistentes a otras quinolonas, pero sensibles a moxifloxacino.

Puntos de corte:
Los puntos de corte de difusión en disco clínicos de CIM establecidos por EUCAST para moxifloxacino (01.01.2023) son:

Microorganismo	Sensible	Resistente
Staphylococcus aureus y Staphylococcus argenteus	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
Estafilococos coagulasa negativos	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus grupos A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
Haemophilus influenzae	≤ 0,125 mg/l (1) ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
Moraxella catharralis	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
Enterobacterales	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Corynebacterium spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Puntos de corte no relacionados con la especie*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

*Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinaron principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.

Sensibilidad microbiológica:
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local de las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco sea dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

Especies frecuentemente sensibles

Microorganismos aerobios Gram positivos
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus** (sensible a meticilina)
Streptococcus agalactiae (grupo B)

Organismos intrínsecamente resistentes
Streptococcus grupo anginosus (S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae *
*Streptococcus pyogenes** (grupo A)
Streptococcus viridans group (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophiles)

Microorganismos aerobios Gram negativos
Acinetobacter baumanii
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae **
Legionella pneumophila
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis **

Microorganismos anaerobios
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

"Otros" microorganismos
*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**
*Chlamydia trachomatis**
Coxiella burnetii
Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
*Mycoplasma pneumoniae**

Especies en las que la resistencia adquirida puede construir un problema

Microorganismos aerobios Gram positivos
*Enterococcus faecalis**
*Enterococcus faecium**
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)**+**

Microorganismos aerobios Gram negativos
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella pneumoniae#*
Klebsiella oxytoca
*Neisseria gonorrhoeae***+**
*Proteus mirabilis**

Microorganismos anaerobios
Bacteroides fragilis*
Peptostreptococcus spp.*

Organismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gram negativos
Pseudomonas aeruginosa

* La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas.
# Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas
+ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad:
Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg con dosis únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan las concentraciones máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado estacionario, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30 % superior que tras la primera dosis.

Distribución:
Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de aproximadamente 2 l/kg. Según

referencias bibliográficas, en experimentos in vitro y ex vivo, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42 %, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido	Concentración	Relación tejido/plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75-(1,3)
Líquido vesicular	1,6(1) mg/l	1,7(1)
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Líquido de revestimiento epitelial	20,7 mg/l	5-7
Seno maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0(2)mg/l	0,8 - 1,4(2,3)
Tracto genital femenino*	10,2(4) mg/l	1,72(4)

*administración intravenosa de una única dosis de 400 mg
(1) 10 h después de la administración
(2) concentración libre
(3) de 3 h hasta 36 h tras la dosis
(4) al final de la infusión

Biotransformación:
Moxifloxacino experimenta una biotransformación de Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

Según referencias bibliográficas, en ensayos clínicos de Fase I y en estudios in vitro, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I, en las que participan enzimas del citocromo P450. No hay indicios de metabolismo oxidativo.

Eliminación:
Moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida de eliminación media de aproximadamente 12 horas. El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de unos 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.
Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19 % de fármaco inalterado, 2,5 % de M1 y 14 % de M2) y en las heces (aproximadamente 25 % de fármaco inalterado, 36 % de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96 %.
La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Pacientes de edad avanzada y con bajo peso corporal:
Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p. ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

Insuficiencia renal:
Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m2). A medida que la función renal disminuye, las concentraciones del metabolito M2 (glucurónido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de Según referencias bibliográficas, los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció con una exposición superior a M1 en plasma,

mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Se observaron efectos sobre el sistema hematopoyético en ratas y monos (ligera disminución de eritrocitos y plaquetas). Al igual que con otras quinolonas se observó hepatotoxicidad (elevación de las enzimas hepáticas y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC (convulsiones). Estos efectos se observaron solamente tras el tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que otras quinolonas, moxifloxacino fue genotóxico en tests in vitro que utilizan células bacterianas o de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser explicados por una interacción con la girasa bacteriana y, a concentraciones mayores, por una interacción con la topoisomerasa II en las células de mamíferos, se presume que existe un umbral de concentración para la genotoxicidad. En los testsin vivo no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se estudió en un amplio programa de estudios in vivo e in vitro. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas sí indujeron efectos.

A altas concentraciones, moxifloxacino es un inhibidor del componente rápido del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de ≥ 90 mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de ≥ 16 mg/l causaron prolongaciones del QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa altamente acumulativa de más de 50 veces la dosis humana (> 300 mg/kg), alcanzando niveles plasmáticos de ≥ 200 mg/l (más de 40 veces el nivel terapéutico) se observaron arritmias ventriculares sin desenlace mortal y reversibles.

Se sabe que las quinolonas producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produjo toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces superior (expresada en mg/kg) a la dosis terapéutica máxima recomendada de 400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg) con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la dosis terapéutica máxima.

Las pruebas de toxicidad en ratas y monos (dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas (≥ 60 mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas ≥20 mg/l causaron cambios en el electrorretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Según referencias bibliográficas, los estudios para la reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o., i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni alteraciones de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a una dosis 63 veces superior a la dosis máxima recomendada (expresada en mg/kg) y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

Indicaciones:

Moxaval® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino. Moxaval® debe utilizarse solamente cuando no hay opciones de tratamiento alternativo, cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando estos han fracasado en la resolución de la infección:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves.
- Enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Moxaval® no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada, sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino.

Moxaval® también se puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado una mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Moxaval® no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección complicada de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual en adultos:
La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con de 400 mg una vez al día.

Insuficiencia renal/hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica, p. ej., hemodiálisis ni a diálisis peritoneal ambulatoria.
Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos.

Otras poblaciones especiales:
No se requiere ajuste de la dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Población pediátrica
Moxaval® está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas.

Forma de administración:
Los comprimidos recubiertos con deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración:
Moxaval® comprimidos recubiertos 400 mg debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5-10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis bacteriana aguda	7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada	14 días

Moxifloxacino ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral)
Según referencias bibliográficas, en estudios clínicos con tratamiento secuencial, la mayoría de los pacientes

cambiaron de administración intravenosa a oral en 4 días (neumonía adquirida en la comunidad) o en 6 días (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para la neumonía adquirida en la comunidad y de 7-21 días para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociadas al tratamiento con quinolona.

Según referencias bibliográficas, en investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:
- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, especialmente hipocalemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Según referencias bibliográficas, debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Reacciones Adversas:

A continuación, Según referencias bibliográficas, se detallan las reacciones adversas basadas en todos los ensayos clínicos y derivadas de informes post-comercialización con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia:

A excepción de la diarrea y las náuseas, todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3 %.
Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.
Las frecuencias se definen de la siguiente manera:
• frecuentes (>1/100 a < 1/10)
• poco frecuentes (>1/1000 a < 1/100)
• raras (>1/10000 a < 10000/1000)
• muy raras (<1/10.000)
• Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Sobreinfeccion es debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal				

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/ disminución del INR Agrunalocitosis Pancitopenia	
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que puede suponer un peligro para la vida, Edema alérgico/angioede-ma (incluyendo el edema laríngeo que puede poner en peligro la vida)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	
Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agita-ción	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas que pueden conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio.	
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Trastorno del sueño Alteración de la coordinación (incluyendo alteraciones en la	Hiperestesia	

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		(predominantemente insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	forma de andar, especialmente debidas al mareo o vértigo) Convulsiones incluyendo gran mal Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía		
Trastornos oculares*		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC).	Fotofobia	Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC) Uveítis y transiluminación iridiana bilateral aguda.	
Trastornos del oído y del laberinto*			Acúfenos Deficiencias auditivas, incluyendo la sordera (normalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT. Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de la conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes Paro cardíaco	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo alteraciones asmáticas)			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con		

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			complicaciones potencialmente mortales)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Alteración hepática (incluyendo aumento de LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de gammaglutamil–transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.	Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con possible insuficiencia hepática que ponen en peligro la vida (incluidos casos mortales)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas vesiculares del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con possible peligro para la vida)	Pustulosis exantemátic a generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *		Artralgia Mialgia	Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia Renal.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incluido dolor de espalda, torácico, pélvico y de las extremidades) Sudoración	Edema		

*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de

quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes.

**Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos, que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evitar el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas.
El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc:
Según el producto referente, se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue de 6 ms ± 26 ms, 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.
Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada. En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas:
Según referencias bibliográficas, se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, incluso tras la primera administración. En casos de manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).

Trastornos hepáticos graves:
Según referencias bibliográficas, con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves:
Según referencias bibliográficas, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacino, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe
interrumpir inmediatamente el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacino en este paciente en ningún momento.

Pacientes con predisposición a las convulsiones:
El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles:
Según referencias bibliográficas, se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con moxifloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Neuropatía periférica:
En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas y fluoroquinolonas. Se debe indicar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad con el fin de prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible.

Reacciones psiquiátricas:
Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos, incluyendo colitis:
Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (DAA) y colitis asociada a antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DDA o CAA, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave.

Pacientes con miastenia gravis:
Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y rotura de tendones:
Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y

fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.
Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefación dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Aneurisma y disección aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas:
Según referencias bibliográficas, los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo, y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- Disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.
En caso de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino, se debe aconsejar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un servicio de urgencias.
Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Pacientes con insuficiencia renal:
Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales:
Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos, debe consultar a un oftalmólogo inmediatamente.

Disglucemia:
Al igual que con todas las quinolonas, con moxifloxacino se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia e hiperglucemia normalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que reciben tratamiento concomitante con un agente oral hipoglucemiante (por ejemplo, glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En los pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucemia.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad:
Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad.
No obstante, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:
Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir

reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe usarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica:
Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), para la que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con Moxaval®.
La enfermedad inflamatoria pélvica puede estar causada por Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p ej. cefalosporina), a no ser que puedan excluirse la presencia de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:
No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones de pie diabético con osteomielitis.

Interferencias con pruebas biológicas:
La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de Mycobacterium spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en las muestras obtenidas de los pacientes que reciben moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM:
Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado.

Población pediátrica:
Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros, el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado.

Advertencias de Excipientes
Moxaval® contiene Lactosa: Este medicamento contiene Lactosa si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Moxaval® contiene Colorante rojo FD&C N°40: Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N°40, puede provocar reacciones de tipo alérgicas.

Moxaval® contiene Sodio: Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente“exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos de moxifloxacino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, pueden producir un trastorno de la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria debido a reacciones del SNC (p. ej. mareo o pérdida transitoria aguda de la visión) o pérdida de la conciencia aguda y de breve duración (síncope). Debe aconsejarse a los pacientes que observen cómo reaccionan a moxifloxacino antes de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Según referencias bibliográficas, no se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los humanos. Debido al riesgo experimental de daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros y las lesiones articulares reversibles descritas en niños recibiendo algunas fluoroquinolonas, moxifloxacino no debe utilizarse en mujeres embarazadas.

Lactancia:
Según referencias bibliográficas, no se dispone de datos en la lactancia o en madres lactantes. Los datos

preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pasan a la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental del daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Fertilidad:
Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración de la fertilidad.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos:

Fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT
No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por tanto, la co- administración está de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada:
• Antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
• Antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
• Antipsicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida).
• Antidepresivos tricíclicos.
• Determinados agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacino, eritromicina IV., pentamidina, antipalúdicos, en especial halofantrina).
• Determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina).
• Fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina i.v., bepridil, difemanilo).

Moxifloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio (p. ej. diuréticos del asa o tiazídicos, laxantes y enemas [dosis altas], corticoesteroides, anfotericina B) o medicamentos que estén asociados a bradicardia clínicamente significativa.

Formación de complejos por quelación:
Se debe esperar alrededor de 6 horas entre la administración de agentes con cationes bivalentes o trivalentes (p.ej. antiácidos con magnesio o aluminio, comprimidos de didanosina, sucralfato y agentes con hierro o zinc) y la administración de moxifloxacino.

Carbón activado:
La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino produce una disminución pronunciada de la absorción del fármaco y una reducción de la disponibilidad sistémica en más del 80 %. Por tanto, no está recomendado el uso concomitante de estos dos fármacos.

Digoxina:
Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la Cmáx de digoxina en aproximadamente un 30 %, sin afectar la AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso con digoxina.

Glibenclamida:
En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente un 21 % de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR:
En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol, y algunas cefalosporinas, se han notificado numerosos casos que demuestran un aumento de la actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la

alteración del INR (cociente internacional normalizado) está causada por la infección o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

Citocromo P450:
Según referencias bibliográficas, estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.
Estudios in vitro con enzimas del citocromo P450 de humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P450 es poco probable.

Interacción con alimentos:
Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

Sobredosificación:

No se recomiendan medidas específicas tras una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, debe llevarse a cabo una monitorización del ECG. La administración simultánea de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80%. En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva a moxifloxacino.

Almacenaje:

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

MOXOF

Antibiótico oftálmico

Bibliografia:

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

Descripcion:

MOXOF contiene moxifloxacino, un antibacteriano oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 0,5 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; antiinfecciosos, otros antiinfecciosos, código ATC: S01AE07

Mecanismo de acción:
Moxifloxacino, una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Resistencia:
La resistencia a fluoroquinolonas, inclusive moxifloxacino, generalmente tiene lugar por mutaciones cromosómicas en genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV. En bacterias Gram negativas, la resistencia a moxifloxacino puede deberse a mutaciones en sistemas génicos mar (resistencia múltiple a los antibióticos) y qnr (resistencia a quinolonas). La resistencia está también relacionada con la expresión de proteínas de eflujo de bacterias y la inactivación de enzimas. No se espera resistencia cruzada con betalactámicos, macrólidos y aminoglucósidos, debido a las diferencias en su mecanismo de acción.

Puntos de corte de la Prueba de Sensibilidad:
Para moxifloxacino administrado como un fármaco tópico, no hay datos farmacológicos que lo correlacionen con el resultado clínico. Por esta razón, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) propone que se utilicen los siguientes puntos de corte epidemiológicos (ECOFF mg/ml) derivados de las curvas de distribución CMI, para indicar la sensibilidad de moxifloxacino tópico:

Corynebacterium	ND
Staphylococcus aureus	0,25 mg/l
Staphylococcus, coag-neg.	0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	0,5 mg/l
Streptococcus pyogenes	0,5 mg/l
Streptococcus, viridans group	0,5 mg/l
Enterobacter spp.	0,25 mg/l
Haemophilus influenzae	0,125 mg/l
Klebsiella spp.	0,25 mg/l
Moraxella catarrhalis	0,25 mg/l
Morganella morganii	0,25 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	0,032 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	4 mg/l
Serratia marcescens	1 mg/l

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de moxifloxacino en algunos tipos de infecciones, debe buscarse asesoramiento de expertos.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Corynebacterium spp. incluyendo
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus grupo viridans

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Microorganismos anaerobios:
Proprionibacterium acnes

Otros microorganismos:
Chlamydia trachomatis

ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)
Staphylococcus especies coagulasa-negativa (resistente a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Neisseria gonorrhoeae

Otros microorganismos:
Ninguno

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Pseudomonas aeruginosa

Otros microorganismos:

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Ninguno

Propiedades farmacocinéticas:
Tras la administración oftálmica de moxifloxacino solución oftálmica se absorbió moxifloxacino a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino se determinaron en 21 sujetos, hombres y mujeres, que recibieron dosis oftálmica bilateral de este medicamento 3 veces al día durante 4 días. Las determinaciones promedio en estado estacionario de Cmax y AUC fueron 2,7 ng/ml y 41,9 ng·h/ml, respectivamente. Estos valores de exposición son aproximadamente 1.600 y 1.200 veces inferiores a las determinaciones medias Cmax y AUC notificadas después de dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Se estimó que la semivida plasmática de moxifloxacino es de 13 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios no clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la administración oftálmica, lo que supone poca importancia para su uso en clínica. Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino fue también genotóxica in vitro en células bacterianas y de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser debidos a la interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones considerablemente más elevadas a la interacción con la topoisomerasa II en células de mamíferos, puede asumirse que existe un umbral de concentración para genotoxicidad. En los test in vivo, no se encontró evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis altas de moxifloxacino. Por lo tanto, las dosis terapéuticas para humanos proporcionan un adecuado margen de seguridad. En un modelo de iniciación/provocación en ratas, no se observaron indicios de efecto carcinogénico. A diferencia de otras quinolonas, moxifloxacino no mostró propiedades fototóxicas ni fotogenotóxicas en exhaustivos estudios in vitro e in vivo.

Indicaciones:

MOXOF solución oftálmica esta indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas de microorganismos susceptibles.

Posología y Administración:

Posología:
La dosis es instilar 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día por 7 días. Si no se observa mejoría a los 5 días de iniciada la terapia, debe reconsiderarse el diagnostico y/o tratamiento. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la afección y del curso clínico y bacteriológico de la infección.

Forma de administración:
Vía de administración: Oftálmica

No inyectar. No se debe inyectar subconjuntivalmente MOXOF solución oftálmica 0,5% ni introducirlo directamente en la cámara anterior del ojo.
Para evitar una posible contaminación de la punta del gotario y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a algunos de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Reacciones Adversas:

Tabla resumen de reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 hasta <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100), raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Disminución de hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco Frecuentes	Cefalea
	Raras	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Dolor ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis puntiforme, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito en el ojo, edema palpebral, molestia ocular
	Raras	Defectos del epitelio corneal, trastorno corneal, conjuntivitis, blefaritis, edema conjuntival, visión borrosa, agudeza visual disminuida, astenopia, eritema del párpado.
	Frecuencia no conocida	Endoftalmitis, queratitis ulcerosa, erosión corneal, abrasión corneal, presión intraocular elevada, opacidad corneal, infiltrados corneal, depósitos corneales, alergia ocular, queratitis, edema corneal, fotofobia, edema palpebral, lagrimeo aumentado, secreción ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos.
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Molestia nasal, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
	Frecuencia no conocida	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Disgeusia
	Raras	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, prurito, urticaria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Se han recibido notificaciones referentes a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron

incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles.

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

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Si se produce una reacción alérgica a MOXOF, debe interrumpirse su uso. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a moxifloxacino u otro componente pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, inclusive hongos. Si se produce sobreinfección, debe interrumpirse el uso e instaurar tratamiento alternativo.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, puede aparecer inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino tras administración oftálmica de MOXOF son mucho más bajas que tras dosis orales terapéuticas de moxifloxacino. Sin embargo, se debe tener precaución y se deberá suspender el tratamiento con MOXOF cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

MOXOF no debe utilizarse para la profilaxis o tratamiento empírico de conjuntivitis gonocócica, inclusive la oftalmia neonatal gonocócica, debido a la prevalencia de Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Los pacientes con infecciones oculares ocasionadas por *Neisseria gonorrhoeae* deben recibir tratamiento sistémico apropiado.

Debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de infección ocular bacteriana.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOXOF en niños menores de 1 año, por lo tanto, no está recomendado su uso en este grupo.

Población geriátrica:
No hay diferencias en la seguridad y eficacia de moxifloxacino oftálmico administrado en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
La influencia de MOXOF sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier solución oftálmica, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de MOXOF en mujeres embarazadas.. MOXOF se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Efectos Teratogénicos: Moxifloxacino no fue teratogénico cuando se administro a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces más alta que la dosis diaria total oftálmica humana recomendada), sin embargo, se observaron una disminución del peso corporal fetal y un desarrollo ligeramente retrasado del esqueleto fetal.

Lactancia:
Moxifloxacino no se ha cuantificado en la leche humana, aunque se puede presumir que se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando MOXOF solución oftálmica se administra a madres en periodos de lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de MOXOF sobre la fertilidad.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.
No se han realizado estudios específicos de interacción con MOXOF. Dada la baja concentración sistémica de moxifloxacino después de la administración oftálmica de este medicamento, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para productos oftálmicos prácticamente excluye cualquier sobredosis de este medicamento. La cantidad total de moxifloxacino en un único envase es demasiado pequeña para inducir reacciones adversas después de ingestión accidental. En caso de producirse una sobredosificación se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

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

MUXELIX

Mucolítico

Descripcion:

MUXELIX contiene hedera helix, un expectorante - espasmolítico

Composición:

Cada 5 mL de Jarabe contiene:
Hedera Helix 35 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 120 mL

Propiedades Farmacológicas:

La Hiedra común, Hedera helix L., pertenece a la familia de las Araliaceae; y de ella se emplean sus hojas con fines medicinales. Hedera helix L es una planta trepadora, siempre verde leñosa y de rápido crecimiento, cuyos constituyentes más importantes son las saponinas triterpénicas (2,5 – 6%), principalmente el hederacosido C.

MUXELIX contiene extracto de hedera helix, cuyo efecto terapéutico, en enfermedades de las vías aéreas, se debe a las propiedades secretolíticas y espasmolíticas de las saponinas que contiene el extracto.

El efecto secretolítico del extracto se debe esencialmente a la naturaleza de las saponinas, en tanto se considera que los efectos parasimpaticolíticos de ciertos glucósidos, contenidos en el extracto son la base de las propiedades espasmolíticas que se ejercen, particularmente, en los bronquios inflamados.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aún no se ha aclarado del todo el mecanismo de acción de hedera helix. Sin embargo se ha postulado que la actividad de la hoja de hiedra está ligada a la presencia de saponinas. Estos compuestos actuarían ejerciendo una acción irritante local de la mucosa gástrica, que conduciría al aumento reflejo de las secreciones bronquiales, diluyendo así el mucus y reduciendo su viscosidad. La expulsión de los esputos estaría favorecida por la acción fluidificante de las saponinas. Esta acción se basa en una disminución de la tensión superficial de las mucosidades. Este efecto, específicamente mucolítico y de dilución de las secreciones, se muestra particularmente importante en el caso de una bronquitis obstructiva, ya que favorece la eliminación de las sustancias extrañas.

FARMACOCINÉTICA

Los hederacósidos, presentes en el extracto, son débilmente absorbidos después de su administración oral. Los efectos mucolíticos se deben a un mecanismo de acción de tipo local, lo que explica su baja toxicidad. Se

eliminan a través de los esputos y las heces.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En los estudios de toxicidad aguda con el extracto de Hedera helix, llevados a cabo en varias especies animales, no mostraron síntomas tóxicos con dosis orales de hasta 3 g/kg de peso corporal o dosis subcutáneas de hasta 0,5 g/kg de peso corporal.

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, durante un período de 3 meses, en donde se administró a los animales de ensayo extracto de Hedera helix junto con el alimento a una dosis promedio de 30-750 mg/kg. Se halló que se toleró bien, incluso a la dosis máxima utilizada y no se detectaron lesiones en los órganos u otras modificaciones patológicas en los animales. La única diferencia en comparación con el grupo control fue un incremento reversible del hematocrito y una disminución de la secreción de hormonas estimulantes de células intersticiales (ISCH), pero solo con la dosis más alta.

En consecuencia, todos los estudios de toxicidad llevaron a la conclusión de que el extracto de Hedera helix muestra muy buena tolerabilidad.

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de enfermedades bronquiales inflamatorias, acompañadas de tos.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oral
Dosis: Según prescripción médica.

Niños de 1 a 4 años: 2,5 mL de jarabe 3 veces al día.
Niños a partir de los 4 años: 5 mL de jarabe 3 veces al día.
Adultos: 5 mL de jarabe 3 a 5 veces al día.

Este medicamento se administra por vía oral. Agítese bien antes de usar. Las dosis deben medirse con la cuchara o la jeringa dosificadora adjunta, para administrar la dosis exacta.

La duración del tratamiento depende del tipo y de la severidad del cuadro clínico; de todos modos, el tratamiento debe durar como mínimo una semana aún en el caso de inflamaciones menores del tracto respiratorio. El tratamiento con MUXELIX JARABE debe mantenerse durante 2 – 3 días una vez que los síntomas han disminuido, con el fin de asegurar el éxito duradero del tratamiento. No debe administrarse por más de 15 días consecutivos, a menos que el médico así lo indique.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia o hipersensibilidad a algunos de los componentes de esta formulación.

Reacciones Adversas:

Aunque los efectos secundarios de este medicamento no son comunes, en individuos sensibles a alguno de sus componentes, podrían llegar a presentarse malestares gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o reacciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, disnea).

En casos raros puede tener un efecto laxante, debido al contenido de sorbitol presente en este producto.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser usado por más de 15 días. Si los síntomas no ceden, el paciente debe consultar al médico.
El uso de este medicamento en niños de 1 a 4 años de edad, debe hacerse bajo supervisión médica.
El uso de medicamentos que contengan extracto de hedera helix, en niños menores de un año de edad puede causar vómitos y diarrea.
El uso concomitante con antitusígenos como la codeína no se recomienda.
Se recomienda administrar con precaución a pacientes con gastritis o úlcera gástrica.
Los pacientes deben ser instruidos para buscar consejo médico si llegan a presentar disnea, fiebre o esputo purulento mientras se encuentran en tratamiento con hedera helix.

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido la seguridad de administrar hedera helix durante el embarazo y/o lactancia, en consecuencia, no se recomienda su utilización en estas circunstancias.

No existen datos clínicos sobre la excreción de los componentes del extracto en la leche materna. Considerando que los jarabes de hedera helix son de acción local, de escasa absorción y baja toxicidad, se deja a criterio médico su recomendación durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas producto de la administración de hedera helix.

Sobredosificación:

La sobredosis de hedera helix podría provocar náuseas, vómitos, diarrea y agitación. Un niño de 4 años de edad desarrolló agresividad y diarrea después de la ingesta accidental de un extracto de hiedra correspondiente a 1,8 g de hedera helix.

En caso de ocurrir una sobredosificación se deberán implementar las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas.

Almacenaje:

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

NICODROPS

Lágrimas descongestionantes

Descripcion:

NICO DROPS contiene nafazolina, hipromelosa y dextran-70, lágrimas descongestionantes

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,025 g
Dextran 70: 100 g
Hipromelosa: 0,300 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Nafazolina es una imidazolina agonista alfa adrenérgico, usado como descongestionante ocular y nasal.

Es un vasocontrictor ocular que contrae el sistema vascular de la conjuntiva. Se presume que este efecto es debido a la estimulación directa de la droga sobre los receptores alfa adrenérgicos en las arteriolas de la conjuntiva, resultando una disminución de la congestión conjuntival.

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores.

Está indicado en todas las condiciones en que se desee un alivio de la irritación, ardor, prurito y/o congestión ocular, por ejemplo: polvo, humo, smog, exposición solar, viento, lentes de contacto, alergias, resfrios o natación.

Posología y Administración:

Dosis según prescripción médica.

Dosis usual: Instilar 1 a 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado (s) 3 a 4 veces al día, o con menor frecuencia, de acuerdo a como se presentan los síntomas. El tratamiento no debe superar los 4 días salvo indicación médica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. No utilizar en presencia de glaucoma de ángulo estrecho. En niños menores de 2 años no se aconseja su uso.

Reacciones Adversas:

Es muy bien tolerado.
Se ha reportado dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular, irritación local pasajera.
Pueden presentarse ocasionalmente efectos sistémicos tales como hipertensión, irregularidades cardiacas, hiperglicemia.

Precauciones y Advertencias:

Solo para uso oftálmico tópico.
Usar con precaución en pacientes con anormalidades cardiovasculares, hipertensión, diabetes o hipertiroidismo.
Nafazolina puede producir midriasis cuando se aplica sobre la conjuntiva, pero este efecto usualmente es mínimo con las concentraciones usadas como descongestionante ocular.
El uso en lactantes y niños puede causar depresión del SNC, coma y una marcada disminución de la temperatura corporal.
Utilizar con precaución durante el embarazo y lactancia.
Si la irritación y/o enrojecimiento se mantiene o aumenta, se debe discontinuar su uso y consultar al médico.

Se recomienda retirar los lentes de contacto antes de su uso.

El sobreuso de este producto o de otro vasocontrictor puede producir incremento del rojo del ojo.
Para no contaminar la solución evítese el contacto directo del gotario con las zonas afectadas.
En caso de ingestión accidental, buscar asistencia médica.
Después de su uso tapar inmediatamente. Si la solución cambia de color, o se torna turbia, no utilizar. No utilizar el contenido después de un mes de abierto el frasco.

Interacciones:

Los pacientes que se encuentran bajo inhibidores de la MAO pueden experimentar una crisis de hipertensión si se les adminsitra una droga simpaticomimética.

Sobredosificación:

No se han reportado casos de sobredosificación con este producto.

Almacenaje:

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

NICOTEARS GEL

Sustituto de las lágrimas

Bibliografia:

1. Ficha técnica producto español para Carbomer. Abril 2003.
2. Folleto información al profesional producto Carbomer. UK. Diciembre 2008.

Descripcion:

NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos.

Composición:

Cada 1 gramo de gel oftálmico contiene:
Carbomero 940 1,5 mg
Manitol 46 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de gel oftálmico contienen:
Carbomero 940 0,150 g
Manitol 4,600 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo de 5 gr

Propiedades Farmacológicas:

CLASIFICACION TERAPEUTICA: SUSTITUTO DE LAS LÁGRIMAS.
FORMA FARMACEUTICA: GEL OFTÁLMICO
DESCRIPCIÓN:
NICOTEARS gel es una solución estéril, isotónica sin principios activos que en su formulación contiene Carbómero 940, un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal. Debido a sus propiedades físicas, el gel ocular se une al agua y forma una película humectante y lubricante translúcida en la superficie del ojo. La estructura del gel se rompe por las sales contenidas en el flujo lagrimal y se produce la humectación.
NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos. Estabiliza y adelgaza la lágrima precorneal y prolonga el tiempo de rompimiento del film de lágrimas, el cual generalmente es acelerado en pacientes con sequedad en los ojos.
NICOTEARS gel previene el daño en la córnea en pacientes con Keratoconjuntivitis o durante procedimientos de gonioscopía. También se usa para humectar lentes de contacto duros.
NICOTEARS gel reduce los signos y síntomas resultantes de síndromes del ojo moderado a severos tales como

hiperemia conjuntival, exudación, quemaduras y sensación de cuerpo extraño.

MODO DE ACCIÓN
NICOTEARS gel no contiene principios activos que en su formulación contiene un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal.
Después de la instilación local se extiende rápidamente en la conjuntiva y la córnea formando una película lubricante de prolongado tiempo de contacto.

FARMACOCINÉTICA
No se dispone de estudios farmacocinéticos controlados en humanos ni en animales. Sin embargo, la absorción o acumulación en los tejidos oculares pueden presumiblemente excluirse debido al elevado peso molecular del carbómero. Los estudios clínicos realizados con un producto esencialmente similar han demostrado que el tiempo de permanencia ocular puede estimarse en unos 90 minutos aproximadamente.

Indicaciones:

Alivio del resecamiento de los ojos, debido a agentes ambientales como el viento, humo de cigarrillo, polución y radiación solar, o también por condiciones fisiológicas que se manifiestan en forma de un déficit de producción de lágrimas. También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto duros; Keratitis por exposición, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en irritaciones corneales superiores.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica
Dosis Usual solución oftálmica:
1 a 2 gotas en cada ojo 3 a 4 veces al día en general es suficiente para aliviar los síntomas asociados con un síndrome severo o moderado de ojo seco.
En algunos pacientes se puede requerir doblar la dosis para obtener resultados óptimos.
Generalmente, se debería consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a carbómero (ácido poliacrílico) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Reacciones Adversas:

En raros casos puede producirse irritación ocular debido al conservante. En casos aislados pueden observarse reacciones de intolerancia a alguno de los componentes de la especialidad. Se han observado reacciones adversas como quemazón, enrojecimiento de los ojos, párpados pegajosos, conjuntivitis palpebral papilar gigante, punteado corneal, episcleritis, visión borrosa, picazón, molestias.

Precauciones y Advertencias:

Deben quitarse las lentes de contacto antes de la administración y pueden colocarse nuevamente 30 minutos después de la instilación de NICOTEARS. Cualquier medicamento ocular concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.
No se han efectuado estudios específicos con NICOTEARS en niños. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento y consultar a un oftalmólogo.

No se debe tocar la punta del gotario con la superficie del ojo, ya que se puede contaminar el gel. No usar con lentes de contacto suaves. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y Lactancia:

No hay experiencia sobre la seguridad de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia. Aunque los datos preclínicos indiquen que el riesgo que conlleva el uso en humanos de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia es muy bajo, la administración durante el embarazo y la lactancia no se recomienda, salvo por razones imperiosas.

Interacciones:

No se conocen. NICOTEARS puede prolongar el tiempo de contacto de los productos oftalmológicos aplicados por vía tópica. Cualquier medicación oftalmológica concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.

Sobredosificación:

Cualquier sobredosificación ocular o ingesta oral que pudiera producirse carece de relevancia clínica. Sin embargo, debe tenerse cuidado en administrar pequeñas gotas a fin de evitar que se peguen los párpados.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños. Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de un mes después de la apertura del frasco.

NOVOTEARS

Descongestionante oftálmico

Bibliografia:

1. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Dextran. Mayo 2009.
2. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Hipromelosa. Febrero 2009.
3. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Nafazolina. Enero 2008.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.
5. Ficha Técnica Nafazolina 0,25 mg/ml colirio en solución, AEMPS

Descripcion:

NOVOTEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,012 g
Excipientes c.s.

Cada 1 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,12 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

NOVO TEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico, usado ampliamente para aliviar el enrojecimiento e irritación alérgica del ojo, además de aliviar las condiciones inflamatorias oculares provocadas por el polvo, humo, brillo del sol, lentes de contacto, resfrias, alergias, natación, lectura u otros trabajos.

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomiméticos usados como descongestivos. Nafazolina, Código ATC: S01GA01
Nafazolina es un simpaticomimético, una imidazolina descongestiva que produce estimulación directa de los receptores -adrenérgicos del sistema nervioso simpático, produciendo vasoconstricción. Actúa como descongestivo oftálmico. Produce acción vasoconstrictora conjuntival y así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular.

Nafazolina no activa los receptores de histamina 1 o 2 ni los -adrenérgicos.

Propiedades farmacocinéticas
Este preparado actúa a nivel local. La acción vasoconstrictora, descongestión ocular se inicia a los 5 minutos aproximadamente de su aplicación oftálmica, perdurando la misma durante 6-8 horas.
Es probable que pueda haber una absorción de una pequeña parte del principio activo, pero se desconocen el grado de la misma y su posterior distribución y eliminación. Si se usa localmente de acuerdo con las instrucciones de uso, el porcentaje de absorción de los ingredientes activos es escaso.

MECANISMO DE ACCIÓN

Nafazolina actúa como descongestionante, estimulando directamente los receptores alfa-adrenérgicos, ejerciendo un mínimo a ningún efecto sobre los receptores beta-adrenérgicos. Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, se produce la vasoconstricción de las pequeñas arteriolas y la congestión conjuntival es aliviada.

FARMACOCINÉTICA

Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, la vasoconstricción local se produce dentro de los 10 primeros minutos después de la administración y el efecto puede persistir por 2 a 6 horas. En raras ocasiones, nafazolina puede absorberse después de la administración oftálmica y producir efectos sistémicos.
Por otra parte no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto. Cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores tales como ardor, prurito y/o congestión ocular por polvo, humo, smog, exposición solar, lentes de contacto, alergias o natación, vientos.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica.
Dosis Usual solución oftálmica : 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas. El tratamiento no debe superar los 4 días, salvo prescripción médica.

Contraindicaciones:

• Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula o a los agentes adrenérgicos.
• No administrar a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
• Su uso está contraindicado en menores de 2 años de edad.

Reacciones Adversas:

La incidencia de efectos adversos graves es baja. La sobredosificación, el uso prolongado y/o una administración demasiado frecuente podrían irritar la conjuntiva y, sobre todo en niños, causar efectos adversos sistémicos.

El uso de nafazolina puede causar visión borrosa, picazón transitoria, irritación, midriasis y aumentar o disminuir la presión intraocular. Cuando se utiliza en altas concentraciones, sobre todo en pacientes geriátricos, puede liberar los gránulos de pigmento, presumiblemente desde el iris. El uso prolongado de soluciones oftálmicas de nafazolina pueden causar congestión de rebote, que se caracteriza por hiperemia reactiva.

Si nafazolina se llega a absorber sistemicamente, después de la aplicación de la solución oftálmica, ocasionalmente podrían producirse efectos simpaticomiméticos a nivel sistémico como dolor de cabeza, hipertensión, arritmias, hiperglucemia, nerviosismo, náuseas, mareos, debilidad, depresión del SNC, hipotermia y sudoración.

También se ha informado de la aparición de:
Trastornos oculares:
Con poca frecuencia: enrojecimiento continuo e irritación.
Con frecuencia no conocida: conjuntivitis, dolor en los ojos.
En muy raras ocasiones: opacidades en la córnea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
En pacientes predispuestos en general y en uso con mayor cantidad o frecuencia de la recomendada, podrían producirse: palpitaciones, temblor, debilidad y sudoración.

Trastornos del sistema inmunológico:
Reacción alérgica a alguno de los componentes.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.

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

Precauciones y Advertencias:

Debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan asma bronquial, enfermedad cardiovascular, arterosclerosis cerebral, diabetes, hipertensión, enfermedad tiroidea, anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano), diabetes mellitus (podría empeorarse una hiperglucemia si se produce absorción sistémica de nafazolina), pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o durante las dos semanas después de cesar dicho tratamiento o alguna infección.

Los pacientes que utilizan soluciones oftálmicas que contiene nafazolina deben ser advertidos de suspender el tratamiento y consultar a un médico si:
• Presentan dolor ocular o cambios visuales después de la administración del colirio
• Si el enrojecimiento o irritación ocular no desaparecen
• Si la condición empeora o persiste durante más de 48 horas
• si se producen manifestaciones sistémicas de nafazolina, producto de la absorción desde la aplicación tópica (Por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas, disminución de la temperatura corporal).

Los pacientes deben ser informados de que la sobre-exposición a vasoconstrictores oftálmicos puede producir aumento del enrojecimiento del ojo (hiperemia de rebote).
La sobredosis de nafazolina en niños pequeños puede producir marcada sedación, depresión del sistema nervioso central, hipotermia y coma.
No esta indicado para el tratamiento de las infecciones oculares ni de otras afecciones como cuerpos extraños o procesos purulentos.

Pacientes de edad avanzada:
Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.
El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Se deben retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos

antes de volver a colocarlas.
Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada.
Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

OTRAS RECOMENDACIONES
Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.
Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños:
Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Este medicamento podría provocar momentáneamente molestias en la visión. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante unos minutos, hasta que desaparezca la visión borrosa transitoria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales a los cuales se les ha administrado nafazolina, han demostrado que la droga puede causar daño fetal, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. El uso materno de los productos tópicos generalmente conlleva menos riesgos para el feto que los agentes administrados por vía sistémica. Nafazolina se puede absorber, pero no se sabe si atraviesa la placenta. Hasta que se disponga de nuevos datos, nafazolina se puede utilizar con precaución en mujeres embarazadas.

Lactancia: Nafazolina podría absorberse después de su administración tópica, pero no se sabe si nafazolina se distribuye en la leche materna. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra a mujeres en período de lactancia.

Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos con nafazolina podría potenciar los efectos depresores de nafazolina a nivel del SNC, cuando este se absorbe.
Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), pueden experimentar una severa hipertensión si se administra con fármacos simpaticomiméticos. Aunque esta reacción no ha sido reportada tras el uso concomitante con nafazolina, la posibilidad de tal interacción debe ser considerada.

Sobredosificación:

No se han descrito cuadros de sobredosificación con este preparado. Si por error se ingiriera pueden presentarse manifestaciones como cefaleas, depresión nerviosa y somnolencia.

Con excesivas dosis de nafazolina pueden producirse también efectos adversos cardiovasculares.
En los casos informados de ingestión accidental de descongestivos del grupo imidazolina, los pacientes que presentaron síntomas tuvieron un inicio de los mismos desde casi inmediatamente o 30 minutos hasta 4 horas.

Casi todos los casos los síntomas se resolvieron dentro de 24 horas.

Tras la ingestión, especialmente por niños, pueden presentarse síntomas como nauseas, vómitos, letargo, taquicardia, dificultad respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación, somnolencia, midriasis, estupor, hipotermia, babeo y coma.

El tratamiento en caso de sobredosificación es sintomático.
Consiste en proporcionar soporte respiratorio y de la función cardiovascular, y monitorización, que pueden requerirse hasta 24 horas.
Los fluidos y electrolitos deben monitorizarse cuidadosamente.
Tras la sospecha de ingestión los pacientes deben ser observados un mínimo de 6 horas y si están asintomáticos tras este tiempo pueden ser dados de alta.

Los pacientes deberán ser instruidos de que en caso de ocurrir una sobredosificación, estos deberán concurrir al centro asistencial más cercano, portando el envase de este medicamento, para poder implementar los cuidados generales necesarios para revertir los síntomas.

Almacenaje:

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

OBEXOL

Anorexígeno

Bibliografia:

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

Descripcion:

Obexol contiene Fentermina, una amina simpaticomimética con actividad farmacológica similar a los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad; las anfetaminas. Los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad se conocen comúnmente como "anorexígenos".

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fentermina clorhidrato 18,75 ó 37,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Obexol 18,75: Envase con 30 cápsulas
Obexol 37,5: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN
Las acciones típicas de las anfetaminas incluyen la estimulación del sistema nervioso central y la elevación de la presión arterial. Taquifilaxia y la tolerancia se ha demostrado con todos los fármacos de esta clase en la que estos fenómenos han sido observados.

No se ha establecido que la acción principal de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la obesidad sea la supresión del apetito, ya que otras acciones del sistema nervioso central, o los efectos metabólicos, también pueden estar implicados.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La absorción de Fentermina es casi completa, alcanzando concentraciones máximas (Cmáx) después de 3,0 a 4,4 horas. Aproximadamente 70-80% de la dosis oral es excretada inalterada en la orina, el resto es metabolizado en el hígado. La vida media que se conoce es alrededor de 20 horas.

Indicaciones:

OBEXOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad exógena en conjunto con un régimen dietético para reducir el peso corporal, basado en ejercicio, modificación de los hábitos alimenticios y la restricción calórica. El tratamiento es adecuado en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m2 o mayor o igual a 27 kg/m2 en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes e hiperlipidemias.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: La dosis debe ser individualizada para obtener una adecuada respuesta con la menor dosis efectiva.

La dosis habitual para adultos es de una cápsula según lo prescrito por el médico, administrada por la mañana, con o sin comida. En casos que el médico así lo considere puede administrarse hasta 37,5 mg al día distribuidos en una o dos dosis.
Se debe evitar la administración de OBEXOL en la tarde o noche, debido a la posibilidad de causar insomnio.

OBEXOL no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores o iguales a 16 años de edad.

Contraindicaciones:

OBEXOL está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Fentermina o alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares tales como; enfermedades coronarias, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, isquemia cerebral
- Durante o dentro de los 14 días siguientes al tratamiento con Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO)
- Hipertiroidismo
- Glaucoma
- Estados de excitación
- Antecedentes de abuso o dependencia a drogas
- Embarazo y lactancia
- Arterioesclerosis avanzada
- Trastornos siquiátricos como esquizofrenia, anorexia nerviosa, depresión
- Alcoholismo (activo o en remisión)
- Uremia
- Astenia, insomnio

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios con Fentermina para determinar el potencial de carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad.

Reacciones Adversas:

Cardiovascular: Hipertensión pulmonar primaria y/o enfermedad de regurgitación cardíaca valvular, palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión arterial, eventos isquémicos.
Sistema nervioso central: sobreestimulación, inquietud, insomnio, euforia, disforia, temblor, dolor de cabeza, psicosis.
Gastrointestinal: sequedad de la boca, sabor desagradable, diarrea, estreñimiento, otras complicaciones gastrointestinal.
Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria.
Sistema Endocrino: Impotencia o cambios en la líbido.

Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de OBEXOL junto con otros medicamentos para bajar de peso, tales como medicamentos sin prescipción médica, preparaciones y productos a base de hierbas, o agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina), no ha sido determinada. Por lo tanto, no es recomendada la coadministración con otros productos.

Se han reportado casos raros de hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes a los cuales se les ha administrado Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina. No se ha logrado descartar si la posibilidad de presentar HPP está asociada solo al uso de Fentermina, debido a que ha habido casos raros de HPP en pacientes que al parecer han tomado solo Fentermina. Los síntomas de HPP que usualmente se pueden presentar son, disnea, angina de pecho, síncope o edema en las extremidades bajas. El tratamiento con Fentermina debe ser discontinuado en paciente que desarrollen estos síntomas y se debe evaluar la posibilidad de que el paciente presente hipertensión pulmonar.

Se han reportado además, en personas sanas que habían tomado una combinación de Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina para la pérdida de peso, casos graves de regurgitación cardíaca valvular, que afecta principalmente a las válvulas mitral, aórtica y/o tricúspide. El posible papel de Fentermina en la etiología de estas valvulopatías no se ha establecido y su curso en los individuos después de que los medicamentos son detenidos no se conoce. La posibilidad de una asociación entre la enfermedad cardíaca valvular y el uso de Fentermina por sí sola no puede descartarse; ha habido casos raros de enfermedad valvular cardíaca en los pacientes que al parecer han tomado Fentermina sola.

Desarrollo de Tolerancia, descontinuación en caso de Tolerancia.
Se debe descontinuar el uso de OBEXOL, en los casos en que se desarrolle tolerancia a los efectos anorexígenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
OBEXOL puede perjudicar la capacidad de los pacientes para participar en actividades potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deben ser advertidos antes de utilizar este medicamento.

Uso pediátrico:
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Debido a que la obesidad pediátrica es una condición que requiere un largo periodo de tratamiento. El uso de este producto está aprobado solo para un periodo corto de tratamiento, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:
En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debería ser con precaución. Usualmente se parte con el rango de dosis más bajo posible, evaluando con frecuencia la disminución de la función hepática, renal o cardiaca, u otras enfermedades o medicamentos concomitantes.

OBEXOL es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de una reacción toxicológica puede verse aumentada en pacientes con problemas en la función renal. Como los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de presentar una disminución en su función renal, se debe seleccionar de manera cuidadosa la dosis a utilizar y debe ser monitoreada la función renal.

Problemas renales:
Fentermina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales. En base a que la excreción de OBEXOL es por medio de la orina, en pacientes con daño renal se puede ver incrementada sus concentraciones.

Abuso:
OBEXOL está relacionado química y farmacológicamente a las anfetaminas. Las anfetaminas y otras drogas estimulantes han sido ampliamente abusadas y la posibilidad de abuso en uso de Fentermina debe ser tomado en consideración cuando se evalúa la conveniencia de incluirla dentro del programa de reducción de peso.

Dependencia:
El abuso de anfetamina y drogas relacionadas puede ser asociado con una intensa dependencia psicológica y

severa disfunción social. Hay reportes en pacientes que han aumentado la dosis de este tipo de drogas muchas veces en relación a lo recomendado. Una interrupción abrupta en un tratamiento prolongado a dosis alta trae como resultado una extrema fatiga y depresión mental; que pueden verse reflejados en el electroencefalograma. Las manifestaciones de intoxicación crónica con drogas anorexígenos incluyen dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. Una manifestación grave en intoxicación crónica es la psicosis, que a menudo no se distingue clínicamente con la esquizofrenia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoria X. OBEXOL está contraindicado durante el embarazo, debido a que la pérdida de peso no entrega beneficios potenciales a una mujer embarazada y puede resultar en un daño al feto.

Lactancia: Se desconoce si Fentermina es excretada en la leche humana. Sin embargo, otras anfetaminas se encuentran presentes en la leche humana. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de suspender el tratamiento o la lactancia.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa, debido al riesgo de crisis hipertensiva.
Alcohol: su uso concomitante puede dar lugar a alguna de las reacción adversa identificadas con el uso de OBEXOL.
Insulina e hipoglucemiantes orales: puede ser necesaria una reducción de la insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus.
Bloqueadores neuronales adrenérgicos: OBEXOL puede disminuir el efecto hipotensor de los medicamentos bloqueadores neuronales adrenérgicos.

Sobredosificación:

La menor cantidad posible debería ser prescrita o dispensada de una vez con el fin de disminuir la posibilidad de sobredosis.

Sobredosis aguda:
Manifestaciones de sobredosis aguda incluyendo inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración acelerada, confusión, agresividad, alucinaciones y crisis de pánico. Fatiga y depresión usualmente siguen una estimulación central. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia, arritmia, hipertensión o hipotensión, y colapso circulatorio. Síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales. Las sobredosis con compuestos farmacológicamente similares han resultado en intoxicaciones fatales que suelen terminar en convulsiones y coma.

El manejo de intoxicaciones agudas con Fentermina clorhidrato es en gran parte sintomática e incluye lavado gástrico y sedación con barbitúricos. Las experiencias con hemodiálisis o diálisis peritoneal son insuficientes para permitir recomendaciones en este sentido.

Almacenaje:

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

OFTAFILM

Lubricante ocular

Descripcion:

OFTAFILM contiene hialuronato, un lubricante ocular

Composición:

Cada 100 ml solución oftálmica contiene:
Hialuronato de sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

FARMACODINAMIA – ACCION TERAPÉUTICA

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar a una esponja constituída por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre estas moléculas. La dilución del ácido hialurónico varía la proporción de polisacárido respecto al agua pero retiene sus propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. Adicionalmente a las propiedades antes mencionadas, la pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y permanencia en el sitio de acción son ventajosas propiedades terapeúticas.

Estas propiedades facilitan la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de rotura de la película lagrimal y produce un alivio casi instantáneo de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

USOS: queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópica Oftálmica
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual: Instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.
Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.
En raros casos se ha observado una disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste más de 72 horas, aparecen dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el uso del producto. El oftalmólogo en estos casos, debe evaluar la condición del paciente y buscar otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar el producto junto a soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución instruya al paciente que evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, con los dedos o con cualquier otra superficie que pueda contaminar la solución. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

En caso que sea necesario usar simultáneamente otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro

USO PEDIÁTRICO
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

USO GERIÁTRICO
No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada

Se debe instruir al paciente que si desarrolla alguna infección oftálmica recurrente o si es sometido a alguna cirugía ocular en el transcurso del uso de este producto, deberán contactarse inmediatamente con su médico.

Embarazo y Lactancia:

Se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia, y siempre que el médico tratante lo indique. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a traves de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto a otros productos oftálmicos lubricantes y humectantes y otras soluciones detergentes o antisépticas.

Sobredosificación:

En caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas. El médico debe instruir al paciente que en caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

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

OFTAFILM SP

Lubricante ocular Sin Preservantes

Bibliografia:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.

2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. Córnea, 1992, 11/4: 288-293.

3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, Jpn. J. Ophthalmol. 1996, 40/1: 62-65

4. Cornea 1992; 11(4):288-293

Descripcion:

OFTAFILM SP contiene hialuronato, un lubricante ocular.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OFTAFILM SP contiene:
Hialuronato de Sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar con una esponja constituida por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre sus moléculas, con propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. La pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y la permanencia en el sitio de acción constituyen importantes características que influyen en su efecto terapéutico. Las moléculas de ácido hialurónico sometidas a altas velocidades de desplazamiento, como sería el caso del parpadeo, se alinean en la dirección del parpadeo, ofreciendo menor resistencia y haciéndose menos viscosas. Posteriormente, la elasticidad de las moléculas les permite recuperar su disposición molecular original, lo que facilita la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de ruptura de la película lagrimal lo que produce un rápido alivio de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

Uso Pediátrico: No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.
Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.
En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar

otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar este producto junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de OFTAFILM SP solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja.
En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

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

OFTALER

Antihistamínico oftálmico

Descripcion:

OFTALER contiene ketotifeno, un derivado del benzocicloheptatiofeno con actividad antihistamínica y antialérgica potente.

Composición:

OFTALER
Cada 1 mL (29 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,25 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,025 g
Excipientes: Conforme a la última fórmula autorizada en el registro

Presentaciones:

OFTALER: Frasco gotario con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos
código ATC: S01GX08
El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales in vivo y los estudios in vitro sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos.

Propiedades farmacocinéticas:
La literatura indica que se han realizado estudios en 18 voluntarios sanos con ketotifeno oftálmico, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).
La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración.

Datos preclínicos de seguridad:
Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de ketotifeno oftálmico en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Vía ocular
Dosis: Según prescripción médica.
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Posología:
OFTALER (Ketotifeno 0,025%)
Adultos, ancianos y niños (a partir de 3 años de edad): una gota en el saco conjuntival, dos veces al día.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años.

Método de administración:
El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie.

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares:
Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal.
Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: Somnolencia

Reacciones adversas a medicamentos procedentes de la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente

dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema.

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

Precauciones y Advertencias:

- Los lentes de contacto deben ser removidos para administrar la solución; pueden volver a colocarse luego de 15 minutos
- Los pacientes con visión borrosa deberían evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada.
- Sólo para uso oftálmico
- Después de su uso tapar inmediatamente.
- Evítese el contacto directo de la punta del gotario con el globo del ojo.
- Manténgase alejado del alcance de los niños.
- No se recomienda administrar a niños menores de 3 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

Lactancia:
Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. OFTALER o OFTALER FORTE puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad:
No hay datos disponibles de los efectos del fumarato de ketotifeno en la fertilidad en humanos.

Interacciones:

Si se está administrando concomitantemente OFTALER o OFTALER FORTE con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones.
El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con OFTALER o OFTALER FORTE, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

Sobredosificación:

No se conocen casos de sobredosis. No se han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

Almacenaje:

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

OFTALER FORTE

Antihistamínico oftálmico

Descripcion:

OFTALER contiene ketotifeno, un derivado del benzocicloheptatiofeno con actividad antihistamínica y antialérgica potente.

Composición:

OFTALER FORTE
Cada 1 mL (30 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,05 g
Excipientes: Conforme a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Presentaciones:

OFTALER FORTE: Frasco gotario con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos
código ATC: S01GX08
El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales in vivo y los estudios in vitro sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos.

Propiedades farmacocinéticas
La literatura indica que se han realizado estudios en 18 voluntarios sanos con ketotifeno oftálmico, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).
La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración.

Datos preclínicos de seguridad:
Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de ketotifeno oftálmico en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Vía ocular
Dosis: Según prescripción médica.
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Posología:
OFTALER FORTE (Ketotifeno 0,05%)
Adultos y ancianos: Instilar 1-2 gotas de solución oftálmica 2 a 4 veces al día.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años.

Método de administración:
El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie.

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares:
Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal.
Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: Somnolencia

Reacciones adversas a medicamentos procedentes de la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente

dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema.

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

Precauciones y Advertencias:

- Los lentes de contacto deben ser removidos para administrar la solución; pueden volver a colocarse luego de 15 minutos
- Los pacientes con visión borrosa deberían evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada.
- Sólo para uso oftálmico
- Después de su uso tapar inmediatamente.
- Evítese el contacto directo de la punta del gotario con el globo del ojo.
- Manténgase alejado del alcance de los niños.
- No se recomienda administrar a niños menores de 3 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

Lactancia:
Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. OFTALER o OFTALER FORTE puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad:
No hay datos disponibles de los efectos del fumarato de ketotifeno en la fertilidad en humanos.

Interacciones:

Si se está administrando concomitantemente OFTALER o OFTALER FORTE con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones.
El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con OFTALER o OFTALER FORTE, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

Sobredosificación:

No se conocen casos de sobredosis. No se han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

Almacenaje:

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

OFTAVITA

Polivitamínico con minerales

Bibliografia:

1. Folleto producto publicado por la ISP con fecha 02 de Octubre de 2006.

Descripcion:

OFTAVITA contiene vitaminas y minerales

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Vitamina A (como beta caroteno)	3300 UI	(2,00 mg)
Vitamina C (como ácido ascórbico)	200,00 mg	
Vitamina E (como DL- Tocoferil acetato)	75,00 UI	(75,00 mg)
Vitamina B2	5,00 mg	
Zinc (como acetato dihidrato)	30,00 mg	
Selenio (como complejo aminoácido)	0,02 mg	
Cobre (como glicinato quelado)	2,00 mg	
Manganeso (como glicinato quelado)	5,00 mg	
Luteína/Zeaxantina	2,00 mg	
Excipientes c.s.		

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Polivitamínicos con minerales

Indicaciones:

Suplemento de vitaminas y minerales en estados carenciales

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica
La dosis habitual para adultos es de un comprimido al día administrado junto con las comidas

Contraindicaciones:

OFTAVITA está contraindicada en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Hipervitaminosis
- Daño renal
- Insuficiencia hepática
- Úlcera gastroduodenal
- Litiasis cálcica

Reacciones Adversas:

Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, trastorno estomacal, náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor estomacal

Precauciones y Advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que tomen los comprimidos enteros junto con las comidas, a fin de evitar problemas estomacales.
Además, se les debe advertir a los pacientes que la orina podría tomar una coloración amarilla, debido a la vitamina B-2 que es soluble en agua.
La vitamina A y vitamina E se pueden acumular en el organismo. Dosis altas pueden dar lugar a efectos tóxicos.

Interacciones:

La administración conjunta de vitamina E con dosis elevadas de betacarotenos en pacientes insulino dependientes con retinopatía, aparentemente puede aumentar la gravedad de la enfermedad. Además, los niveles excesivos de zinc pueden elevar los niveles de lípidos en suero, y aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
Colestiramina, colestipol, aceite mineral o neomicina pueden interferir la absorción de vitaminas liposolubles.
Fibras, fibratos, alimentos ricos en fósforos y suplementos de hierro pueden disminuir la absorción de zinc.

Almacenaje:

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

OFTOL / OFTOL FORTE

Corticoide oftálmico

Descripcion:

OFTOL/OFTOL FORTE contiene loteprednol, un antiinflamatorio tópico-corticoide

Composición:

Cada 100 mL de OFTOL suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,200 g
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de OFTOL FORTE suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,500 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

OFTOL: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril
OFTOL FORTE: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Loteprednol Etabonato es un corticosteroide sintético no fluorado. Difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17 beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comúnmente asociados con los corticosteroides tópicos oftálmicos. Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Indicaciones:

De acuerdo a la naturaleza e intensidad del cuadro clínico, el médico indica la concentración y dosis del medicamento a aplicar.

Por lo general, OFTOL FORTE está indicado para el tratamiento de condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea, y del segmento anterior del globo ocular, que responden a esteroides, tales como la conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis puntiforme superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas, cuando el potencial daño inherente al uso de esteroides haya sido aceptado con el fin de obtener una disminución del edema y la inflamación.

También está indicado en el tratamiento de la inflamación post operatoria secundaria a una cirugía ocular.

OFTOL se indica habitualmente para el alivio temporal de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional.

Posología y Administración:

Agite siempre el frasco antes de aplicar las gotas Vía de Administración:
Oftálmica Dosis: Según prescripción médica.

La dosis usual de OFTOL es de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

La dosis usual de OFTOL FORTE es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

De ser necesario, la terapia puede iniciarse con dosis de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) cada hora. Cuando se observa mejoría, la frecuencia de la aplicación puede disminuirse. Para el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria, la dosis usual es de 1 a 2 gotas en el ojo afectado 4 veces al día comenzando 24 horas después de la cirugía y continuar durante 2 semanas.
Se debe tener precaución con la presión intraocular, por lo tanto, se sugiere evaluar este aspecto en cada paciente.
La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o a algún componente de la formulación. Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, entre ellas, la queratitis por herpes simple epitelial o queratitis dendrítica; en enfermedades virales como varicela y vaccinia, así como en infecciones micobacterianas del ojo y micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados con loteprednol son aumento de la presión intraocular, visión anormal borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anormalidades de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis. Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros costicosteroides, puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico así como formación de catarata subcapsular posterior. Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. Con el uso prolongado, se debe tener precaución con el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, se debe reevaluar la situación clínica. Informe al paciente si se diera esta condición.

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

El uso de corticoides después de una cirugía de cataratas puede eventualmente retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de flictenas.

Advierta al paciente acerca de evitar que en cada aplicación, la punta del gotario tome contacto directo con mucosas oculares ya que, si bien la formulación incluye preservantes, aún así esta práctica puede contaminar la solución.

Embarazo y Lactancia Loteprednol es categoría C, en el embarazo.

En estudios en animales, el loteprednol ha demostrado ser embriotóxico, al retardar la osificación, y teratogénico, al observarse incremento de la incidencia de meningocele, arteria carótida primitiva izquierda anormal y flexuras de los miembros, cuando se administró durante la organogénesis en dosis 35 veces mayores a las dosis clínicas. Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años de edad.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe incluir en la anamnesis inicial todos los medicamentos que el paciente está tomando, ya sea con o sin receta médica, antes de recetar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tiene datos muy limitados de la sobredosificación; en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

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

OFTOL PLUS

Antibiótico oftálmico / Corticoide

Bibliografia:

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

Descripcion:

Oftol Plus contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Composición:

Cada 100 mL de Suspensión Oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,5 g
Tobramicina 0,3 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Este medicamento contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Loteprednol difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17-beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comunmente asociado con los corticosteroides tópicos oftálmicos.

Tobramicina como los aminoglicósidos se une a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis protéica, bloqueando la actividad normal de la iniciación del complejo, interfiriendo con el tRNA, de modo que el mensaje es equivocado y esto produce proteínas falsas.

En general son selectivos ya que los aminoglicósidos no se unen a los ribosomas de mamíferos. El antibiótico previene el crecimiento de microorganismos susceptibles.

FARMACOCINÉTICA
Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes causales y probablemente retardan la cicatrización, inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, todos ellos fenómenos asociados con la inflamación. Se cree que actúan por inducción de las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 la que controlaría la biosíntesis de los mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico.

Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Estudios in vitro han demostrado que Tobramicina es activa frente a cepas sensibles de los siguientes microorganismos: *Staphylococcus*, incluyendo *S. Aureus* y *S. Epidermides* (coagulasa - positivo y coagulasa - negativo) incluyendo cepas resistentes a penicilina.

Streptococcus, incluyendo algunos de las especies A-betahemolítico, especies no hemolíticas y *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morganii*, muchas cepas de *Proteus vulgaris, Haemophilus influenzae* y *H. Aegyptius, Moraxella lacunata* y *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Indicaciones:

La asociación está indicada para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias que presentan infección bacteriana superficial o que existe el riesgo de producirse una infección bacteriana ocular.

Los corticoides están indicados para la inflamación de la conjuntiva de párpados y conjuntiva bulbar, córnea, y segmento anterior del ojo incluyendo conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punctata superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis.

También se usa en casos de conjuntivitis infecciosa en los que sea beneficioso reducir el edema y la inflamación y a la vez se justifique el riesgo del uso de agentes corticoides tópicos.

Se usa para tratar la uveitis anterior crónica y daño a la córnea debido a componentes químicos, radiación, quemaduras o penetración de cuerpos extraños.

El uso de Loteprednol combinado con Tobramicina (antibiótico) está indicado donde el riesgo de las infecciones oculares superficiales es alta o donde hay un riesgo potencial de crecimiento bacteriano en los ojos.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica

Dosis Usual :
La dosis usual es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado(s) cada 4 a 6 horas
Durante las primeras 24 a 48 horas de inicio del tratamiento, la dosis puede ser incrementada, cada 1 a 2 horas.
La frecuencia debe ser disminuida gradualmente a medida que se obtiene mejoría de los signos y síntomas.

La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o algún componente de la formulación.

Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo queratitis epitelial por herpes simplex (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen aumento de la presión intraocular, visión anormal / borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anormalidades de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis.

Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros costicosteroides puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico, defecto en la visión aguda y campo visual, así como formación de catarata subcapsular posterior.

Sensibilidad a los aminoglicósidos tópicos puede ocurrir en algunos pacientes, si esto ocurre se debe discontinuar el tratamiento.

Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. En pacientes con historia de herpes simplex.

Con el uso prolongado, se debe tener precaución por el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos incrementando el riesgo de infecciones oculares secundarias.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

El uso de esteroides posterior a la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización e incrementa la incidencia de ampollas.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado (más de 10 días).

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia en el paciente pediátrico.

Uso geriátrico
No se han reportado diferencias en la seguridad y eficacia de la administración de éste medicamento entre el paciente joven y geriátrico.

Embarazo y Lactancia:

Se clasifica en categoría C.
Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe comunicar al médico todos los medicamentos que el pacientes está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tienen datos muy limitados de la sobredosificación, en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

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

OLOF

Descongestionante / Antihistamínico

Bibliografia:

Folleto producto Olopatadina1mg/ml colirio en solución, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: Noviembre 2018.

Descripcion:

OLOF® contiene Olopatadina, principio activo que pertenece al grupo farmacológico de descongestionantes y antialérgicos oftalmológicos.

Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 2 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 0,2 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario con 5 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos. Código ATC: S01GX 09

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico potente y selectivo que ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción diferentes. Antagoniza la histamina (mediador primario de las respuestas alérgicas en humanos) y evita que la histamina induzca la formación de citocina inflamatoria por las células epiteliales de la conjuntiva. Según referencias bibliográficas, los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana, para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con el conducto nasolagrimal no obstruido, se observó que la administración oftálmica de olopatadina reduce los signos y síntomas nasales, que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce un cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Como otros fármacos administrados vía oftálmica, la olopatadina se absorbe a nivel sistémico. No obstante, la absorción sistémica de la olopatadina administrada vía oftálmica es mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas que van desde por debajo del límite de cuantificación (< 0,5 ng/ml) hasta 1,3 ng/ml. Estas concentraciones son de 50 a 200 veces inferiores a las que se obtienen con dosis orales bien toleradas.

Eliminación:
En los estudios farmacocinéticos realizados según el producto referente, utilizando la vía oral, la semivida plasmática fue aproximadamente de 8 a 12 horas, y la eliminación fue predominantemente mediante excreción renal. Aproximadamente un 60-70% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco sin metabolizar. En la orina se detectaron concentraciones bajas de dos metabolitos, el mono-desmetil y el N-óxido.

Como la olopatadina se excreta principalmente en la orina como fármaco sin metabolizar, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio de creatinina 13,0 ml/min) presentan alteración de los parámetros farmacocinéticos de la olopatadina, con concentraciones pico 2,3 veces superiores a las de los adultos sanos. Según referencias bibliográficas, tras la administración de 10 mg por vía oral en pacientes sometidos a hemodiálisis (sin flujo urinario), las concentraciones plasmáticas de olopatadina fueron significativamente menores el día de la hemodiálisis que el día sin hemodiálisis, lo que sugiere que la olopatadina puede ser eliminada por hemodiálisis.

En estudios comparativos de la farmacocinética de dosis orales de 10 mg de olopatadina en jóvenes (media de 21 años) y pacientes de edad avanzada (media de 74 años) no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas (AUC), unión a proteínas o excreción urinaria del fármaco inalterado y de sus metabolitos.
Se ha realizado un estudio sobre insuficiencia renal tras la administración oral de olopatadina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los resultados indican que en estos pacientes cabe esperar concentraciones plasmáticas algo más elevadas de Olopatadina.
Como las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración oftálmica de olopatadina son de 50 a 200 veces inferiores que las obtenidas con dosis orales bien toleradas no cabe esperar que se necesite un ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el metabolismo hepático es una vía de eliminación secundaria, no cabe esperar que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Según referencia bibliográfica, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción. Estudios en animales han mostrado una reducción en el crecimiento de las crías lactantes de hembras que recibieron dosis sistémicas de olopatadina muy por encima del nivel máximo recomendado para el uso oftálmico en humanos. Se ha detectado olopatadina en la leche de ratas lactantes tras administración oral.

Indicaciones:

Tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Posología:

La dosis usual es de una gota de Olof ® una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s).
El tratamiento puede mantenerse hasta un máximo de cuatro meses, si se considera necesario.

Uso en pacientes de edad avanzada:
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

Olof ® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de 3 años o mayores a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olof ® en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:
No se ha estudiado la olopatadina en forma de colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración:
Uso exclusivo por vía oftálmica.

Después de quitar el tapón, debe comprobarse que el cuentagotas está limpio. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos del producto referente realizados en 1680 pacientes, se administró olopatadina de una a cuatro veces al día en ambos ojos hasta un máximo de cuatro meses como monoterapia o como terapia coadyuvante a 10 mg de loratadina. Aunque puede esperarse que aproximadamente un 4,5% de los pacientes experimenten reacciones adversas relacionadas con el uso de olopatadina, sólo un 1,6% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a estas reacciones adversas. Durante los ensayos clínicos no se notificaron reacciones adversas oftálmicas ni sistémicas graves relacionadas con olopatadina. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con más frecuencia consistió en dolor ocular, con una incidencia promedio del 0,7%.

La valoración de las reacciones adversas está basada en las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100, <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100). Raras (≥1/10.000, <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, hinchazón de cara
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, disgeusia
	Poco frecuentes	Mareo, hipoestesia
	No conocida	Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
	Poco frecuentes	Erosión corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, queratitis puntiforme, queratitis, manchas corneales, secreción ocular, fotofobia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, blefaroespasmo, molestia ocular, prurito ocular, folículos conjuntivales, trastorno conjuntival, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema palpebral, trastorno del párpado,

		hiperemia ocular
	No conocida	Edema corneal, edema ocular, hinchazón ocular, conjuntivitis, midriasis, deterioro visual, costra en margen de párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Sequedad nasal
	No conocida	Disnea, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Náuseas, vómitos,
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto, sensación de ardor en piel, piel seca
	No conocida	Dermatitis, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	No conocida	Astenia, malestar general

En algunos pacientes con córneas dañadas significativamente, muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

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

Precauciones y Advertencias:

Olof ® es un agente antialérgico/antihistamínico que, aunque se administre vía oftálmica se absorbe a nivel sistémico. Debe interrumpirse el tratamiento si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Advertencia de excipientes: Olof ® contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja un especial seguimiento de aquellos pacientes que presenten ojo seco o trastornos de la córnea, y utilizan el producto con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Olof ® contiene 0,260 g de fosfato Bisódico Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio. Olof ®contiene 0,01 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y. esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Después de la instalación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos transitorios en la visión, se debe aconsejar al paciente que espere hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de olopatadina oftálmica en mujeres embarazadas.
Según referencia bibliográfica, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

tras administración sistémica. No se recomienda utilizar olopatadina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:
Los datos disponibles en animales muestran que olopatadina se excreta en la leche tras administración oral. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No debe utilizarse Olof ® durante la lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina sobre la fertilidad en humanos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

Los estudios in vitro del producto referente han mostrado que la olopatadina no inhibe reacciones metabólicas que involucran al citocromo P-450 isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Estos resultados indican que no es probable que se produzcan interacciones metabólicas al administrar olopatadina juntamente con otras sustancias activas.

Sobredosificación:

No existen datos disponibles en humanos en relación con la sobredosis por ingesta deliberada o accidental. La olopatadina tiene una toxicidad aguda baja en animales. La ingesta accidental del contenido completo de un frasco de olopatadina daría lugar a una exposición sistémica máxima de 5 mg de olopatadina. De esta exposición, resultaría una dosis final de 0,5 mg/kg en un niño de 10 kg, asumiendo una absorción del 100%.

En perros, la prolongación del intervalo QTc se observó solamente tras exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos, de lo que se deduce poca importancia clínica. No se observó prolongación significativa del intervalo QTc comparado con placebo, tras la administración de una dosis oral de 5 mg dos veces al día, durante 2,5 días, a 102 voluntarios sanos, jóvenes y pacientes de edad avanzada de ambos sexos. El intervalo de concentraciones plasmáticas de olopatadina en estado estacionario (35 a 127 ng/ml) observadas representan, al menos, un margen de seguridad de 70 veces para la olopatadina oftálmica con respecto a los efectos sobre la repolarización cardíaca.

En el caso de sobredosis debe monitorizarse y tratarse adecuadamente al paciente.

Almacenaje:

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

PERTIUM

Antihipertensivo

Descripcion:

PERTIUM contiene nebivolol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico cardioselectivo B1.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Nebivolol (Como clorhidrato) 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Nebivolol es un antihipertensivo clasificado como betabloqueador adrenérgico cardioselectivo (beta 1) que se presenta como una mezcla racémica de SRRR-Nebivolol (D-Nebivolol) y RSSS-Nebivolol (L-Nebivolol). En pacientes metabolizadores rápidos (la mayoría de la población) y en dosis menores o iguales a 10 mg, Nebivolol es preferentemente bloqueador beta 1 selectivo. En metabolizadores lentos y altas dosis, Nebivolol tiene un efecto bloqueador sobre receptores beta1 y beta 2. Nebivolol reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial, tanto en reposo como en esfuerzo, en normotensos e hipertensos. A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de efecto antagonista sobre receptores alfa adrenérgicos. Durante el tratamiento, tanto crónico como agudo, la resistencia vascular sistémica disminuye en pacientes tratados con Nebivolol.

Se ha demostrado que Nebivolol revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de Oxido Nítrico, lo que se traduce en una protección vascular adicional durante el tratamiento con este compuesto.

En estudios animales tanto in vivo como in vitro se ha demostrado que Nebivolol no presenta un efecto simpaticomimético intrínseco. En voluntarios sanos se ha demostrado que Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad ni la resistencia en el test de esfuerzo máximo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se plantea que su efecto deriva de la combinación de 2 actividades farmacológicas:
• Antagonista competitivo selectivo de receptores beta-1, actividad que es atribuida a D-Nebivolol, y que sería en gran parte responsable de la reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.
• Propiedad vasodilatadora moderada debida posiblemente a una activación de la vía de L-arginina/Oxido nítrico, actividad que es atribuida a L-Nebivolol, que además parece reducir u oponerse al efecto inótropo negativo del D-Nebivolol, lo que resultaría en una resistencia vascular periférica disminuida con un gasto cardiaco

conservado.

FARMACOCINÉTICA:

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos luego de la administración oral. No hay influencia de los alimentos en su absorción y puede ser administrado durante o después de las comidas. Nebivolol es extensamente metabolizado y una parte pasa a metabolitos hidroxilados activos. Es metabolizado por hidroxilación alicíclica y aromática, N-dealkilación y glucuronización. El metabolismo de Nebivolol por hidroxilación ocurre por la vía de Citocromo P450, isoenzima CYP2D6.

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de Nebivolol es de 12% para los metabolizadores rápidos y prácticamente completa para los metabolizadores lentos. En el equilibrio, y a dosis terapéuticas, el peak de concentración plasmática de Nebivolol inalterado, es de 23 veces más elevado en metabolizadores lentos en comparación a los metabolizadores rápidos. Los peak promedio de concentraciones plasmáticas aparecen aproximadamente entre 1,5 a 4 horas post administración. Debido a las variaciones interindividuales, por las diferentes características de metabolización, se hace necesaria una adaptación posológica en cada caso. Para metabolizadores rápidos la vida media de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol es de alrededor de 10 horas. Para metabolizadores lentos la vida media es 3 a 5 veces más prolongada. Para los metabolizadores rápidos los valores plasmáticos de RSSS-Nebivolol son ligeramente más elevados que los del SRRR-Nebivolol. En el caso de metabolizadores lentos esta diferencia no es significativa. Para los metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de alrededor de 24 horas para Nebivolol y de varios días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada, entre dosis de 1 y 30mg de Nebivolol. La farmacocinética de Nebivolol no es modificada por la edad. Ambos enantiómeros se enlazan extensamente a albúminas. El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 98 %. Luego de una semana de administración de Nebivolol, el 38% de la dosis es excretada a través de la orina y el 48% a través de las heces. La excreción urinaria de Nebivolol en forma inalterada es inferior al 0,5% de la dosis. Volumen de distribución: 695 a 2.755 L.

Clasificación Terapéutica: Antihipertensivo. Bloqueador beta adrenérgico selectivo.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, leve, moderada y severa, junto a terapias estándar (por ejemplo diuréticos, digoxina, inhibidores ECA y antagonistas de la angiotensina II) en pacientes de edad mayor o igual a 70 años.

Posología y Administración:

Uso oral. Administrar según prescripción médica.

Hipertension arterial: Dosis adultos La dosis debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, con o sin alimentos, administrada como monoterapia o en combinación con otros agentes. El efecto de la terapia se evidencia en 1-2 semanas. Para pacientes que requieren posterior disminución de la presión sanguínea, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg, a intervalos de 2 o más semanas.

El aumento de la frecuencia de la dosis no ha demostrado presentar beneficios adicionales.

En pacientes con falla renal severa (clearance de creatinina menor de 30ml/min.), la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Incrementos de la dosis pueden realizarse con cautela, si se requieren.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de nebivolol está contraindicado.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (ICR): Dosis adultos: Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca

crónica (ICR) sin insuficiencia aguda en las últimas seis semanas. El médico debe tener experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Para pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las dos semanas previas al inicio del tratamiento con Nebivolol. El tratamiento de la ICR estable debe iniciarse y enseguida aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar una dosis óptima e individual de mantenimiento.

El ajuste de dosis se debe hacer a intervalos semanales o bisemanales según tolerancia del paciente. Administrar 1,25 mg de Nebivolol una vez al día; luego incrementar a 2,5 mg una vez al día; enseguida subir a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10mg. El inicio y el escalamiento de la dosis deben ser bajo supervisión médica experimentada.

La aparición de efectos secundarios puede impedir que los pacientes puedan recibir las dosis máximas recomendadas. En estos casos, los dosis alcanzada podrá disminuirse gradualmente y reintroducirse cuando se estime necesario. Durante la fase de ajuste, y en caso de empeorar la insuficiencia cardiaca o la intolerancia al tratamiento, se recomienda partir reduciendo la dosis o suspenderla completamente en caso que el paciente presente hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo AV.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis si la insuficiencia es leve a moderada. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que no está recomendado en estas circunstancias.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de Nebivolol está contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Nebivolol o a alguno de los excipientes de la formulación. Insuficiencia hepática o alteraciones severas de la función hepática.

Los betabloqueadores están contraindicados en los siguientes casos: Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca no controlada, enfermedad sinusal incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, bradicardia severa, hipotensión, formas severas de problemas circulatorios periféricos.

Antecedentes de broncoespasmo y asma.

Embarazo y lactancia

Reacciones Adversas:

Se han detectado los siguientes efectos adversos, con una frecuencia menor o igual al 1%: dolor de cabeza, fatiga, mareos, diarrea, nausea, insomnio, dolor del pecho, bradicardia, disnea, palpitaciones, rash, edema periférico.

Precauciones y Advertencias:

Las precauciones de uso son similares a las descritas para todos los betabloqueadores:

• La discontinuación abrupta de este medicamento en enfermedad coronaria puede exacerbar la angina o causar arritmias o un infarto miocárdico. Se recomienda hacerlo en un período de 1 a 2 semanas, y considerar restituirlo si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria.
• Usar con precaución en anestesia general.
• Aunque Nebivolol no afecta significativamente parámetros metabólicos como sensibilidad a la insulina o tolerancia a la glucosa, se recomienda usar con precaución en pacientes diabéticos, ya que el uso de Nebivolol

podría enmascarar una hipoglicemia, particularmente algunas manifestaciones de la hipoglicemia como la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar una hipoglicemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si Nebivolol tiene estos efectos. Pacientes que sufren de hipoglicemias espontáneas o pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales deben ser advertidos de esta posibilidad y Nebivolol debería ser usado con precaución.
• Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo. La discontinuación abrupta en tirotoxicosis puede ocasionar una crisis tirotóxica.
• Usar con precaución en pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva.
• Usar con precaución en pacientes con severo daño renal.
• El uso de beta-bloqueadores debe ser considerado con precaución en pacientes con psoriasis.
• La administración de beta-bloquedores puede agravar las reacciones anafilácticas.
• No es recomendable la administración de Nebivolol en niños y adolescentes, pues no hay estudios suficientes que garanticen la seguridad y eficacia de este fármaco en estos grupos.
• Uso en geriatría: Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos. Se ha asociado el uso de beta-bloqueadores con un incremento o exacerbación de alteraciones mentales en pacientes ancianos. Usar con precaución en este grupo etario.
• Uso concomitante con bloqueadores de calcio del tipo verapamilo o diltiazem puede afectar la frecuencia y el ritmo cardiaco.
• No se recomienda su uso concomitante con otros beta-bloqueadores.
• En casos de falla cardiaca congestiva compensada debe usarse con precaución, pues puede empeorar la contractilidad miocárdica y profundizarse la falla cardiaca. Considerar su descontinuación si esto sucede.
• Precaución si existe daño renal severo y en daño hepático moderado, por riesgo de toxicidad de la droga.

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de Nebivolol en el embarazo. Los beta-bloqueadores atraviesan la placenta y reducen la perfusión placentaria, lo que se asocia con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro.

No se recomienda el uso de Nebivolol en la lactancia, ya que los estudios en animales demuestran que éste se excreta a través de la leche materna.

Interacciones:

Las drogas que inhiben la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, se puede esperar que incrementen los niveles plasmáticos de Nebivolol. Cuando este es co-administrado con un inhibidor o un inductor de esta enzima, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y las dosis de Nebivolol ajustadas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas detectadas. Estudios in vitro han demostrado que concentraciones terapéuticamente relevantes de ambos enantiomeros de Nebivolol no inhibien citocromo P450.

Las siguientes drogas se ha visto que interactúan al administrarse concomitantemente:

• Fluoxetina: incrementa niveles plasmáticos de Nebivolol.
• Antagonistas H-2 de histamina (ranitidina, cimetidina) incrementan niveles plasmáticos de nebivolol.
• Sildenafil: disminuye niveles plasmáticos de Sildenafil, y aumenta riesgo de hipotensión.

Las siguientes drogas han demostrado no interactuar con Nebivolol cuando se administran concomitantemente.
• Digoxina
• Warfarina
• Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)
• Ramipril
• Losartan
• Carbón activado
• Acetaminofeno
• Aspirina
• Atorvastatina

• Esomeprazol
• Ibuprofeno
• Levotiroxina
• Metformina
• Simvastatin
• Tocoferol

Sobredosificación:

Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de Nebivolol son bradicardia e hipotensión. Otros eventos adversos reportados con sobredosis de Nebivolol incluyen falla cardíaca, mareos, hipoglicemia, fatiga y vómitos. Así como broncoespasmo y bloqueo cardíaco. Debido a la extensa unión a proteínas que presenta Nebivolol, la diálisis no mejora la depuración de Nebivolol. Cuando se presenta sobredosis con este fármaco, se deben tomar las medidas de soporte generales, así como las específicas enfocadas a revertir los síntomas presentes.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C
Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

RINOVAL

Corticoide nasal

Descripcion:

RINOVAL contiene mometasona, un antialérgico corticoide nasal.

Composición:

Cada dosis contiene:
Mometasona Furoato (como monohidrato) 50 mcg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 120 dosis

Propiedades Farmacológicas:

RINOVAL es mometasona furoato, un eficaz corticosteroide sintético con propiedades anti-inflamatorias y una menor incidencia de efectos adversos que otros corticosteroides.

Los corticosteroides actúan sobre múltiples tipos de células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) que participan en la inflamación.

Los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria mecánica, química o inmunológica. Aunque su mecanismo de acción sobre la mucosa nasal es desconocido, los corticosteroides inhiben el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración de los leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda.

Los efectos de mometasona, en la mucosa nasal, después de 12 meses de tratamiento fueron examinados en 46 pacientes con rinitis alérgica. No había evidencia de atrofia y hubo una marcada reducción de la eosinofilia intraepitelial y la infiltración de células inflamatorias.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto de mometasona, se sabe que los corticoides tienen múltiples acciones, como son la actividad anti-inflamatoria, las propiedades inmunosupresoras, y las acciones antiproliferativas.

Los efectos antiinflamatorios de mometasona son resultado de la disminución en la sintesis, la liberación y la actividad de los mediadores de la inflamación (cininas, histamina, enzimas liposomales, prostaglandinas, leucotrienos) permitiendo la reducción de las manifestaciones iniciales del proceso inflamatorio.

Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular a la zona de la lesión, los corticosteroides también son capaces de invertir la dilatación y el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos, dando como resultado un menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación, la hinchazón y el malestar.

Las propiedades inmunosupresoras de mometasona disminuyen la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada. Tras la administración de mometasona se pueden observar disminuciones de histamina, de los niveles de proteína catiónica, de los neutrófilos, proteínas de adhesión celular epitelial y eosinófilos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Mometasona furoato administrado en forma de spray nasal es virtualmente indetectable en el plasma.

Distribución:
La unión a proteínas plasmáticas in vitro de mometasona es del 98% a 99% cuando las concentraciones se encuentran en el rango de 5 a 500 ng / mL.

Metabolismo:
Después de la administración nasal, la droga que se ingiere y se absorbe se metaboliza extensamente a varios metabolitos.

Excreción:
Luego de una administración intravenosa, el tiempo de vida media de mometasona es de 5,8 horas. Algo de la dosis absorbida es excretada como metabolitos, mayormente vía biliar, y en forma escasa por la orina.

Poblaciones especiales:
La farmacocinética de mometasona no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes que sufren daño renal, hepático, y tampoco en ancianos.

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de la rinitis estacional y perenne en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 2 años.
- Profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de 12 años de edad 2 a 4 semanas antes del comienzo de la exposición al alergeno.
- Indicado en adultos y mayores de 12 años como tratamiento adicional a los antibióticos para los episodios de sinusitis aguda.
- Tratamiento de Pólipos nasales en pacientes desde los 18 años de edad

Posología y Administración:

Uso Nasal
Dosis: Según prescripción médica
Dosis Usual:

Alergia estacional o rinitis perenne
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y niños mayores de 12 años
La dosis usual recomendada es 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal una vez al día de preferencia por la mañana (dosis total diaria de 200 mcg). Cuando los síntomas han sido controlados, la reducción de la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal, 1 vez por día, (dosis total de 100 mcg), puede ser eficaz para el mantenimiento.

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse al máximo de la dosis diaria de 4 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día (dosis total 400 mcg). Después de controlar los síntomas se recomienda reducir la dosis.

Para la profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis con Rinoval spray nasal 50 mcg se recomienda 200 mcg/día 2 a 4 semanas antes de la exposición al alérgeno.

Niños de 2 a los 11 años de edad
La dosis recomendada es de 1 pulverización en cada fosa nasal, 1 vez por día (dosis total de 100 mcg/día). La utilización de este medicamento por parte de un niño debe ser vigilada por un adulto.

Poliposis Nasal
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años de edad y mayores
La dosis usual recomendada para el tratamiento de la poliposis es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal 2 veces por día (dosis total diaria de 400 mcg). Una dosis de 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 1 vez por día (dosis diaria total de 200 mcg), es efectiva en algunos pacientes.

Tratamiento adicional en episodios agudos de sinusitis
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años de edad y mayores
La dosis usual recomedada es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total de 400 mcg).

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse a 4 pulverizaciones en cada fosa nasal 2 veces al día (dosis total 800 mcg).

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a mometasona o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 mcg / kg (aproximadamente 1 y 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada en los adultos y niños, respectivamente). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones CD-1, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 160 mcg / kg (aproximadamente 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada).

Mometasona aumento el numero de aberraciones cromosómicas en un estudio in vitro en células de ovario de hámster chino, pero no aumentó el número de aberraciones cromosómicas en el ensayo, in vitro de células de pulmón de hámster chino. Mometasona no fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de linfoma de ratón. No fue clastogénico en el ensayo in vivo de micronúcleos en ratón; en el ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en ratas y en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células germinales masculinas de ratón. Mometasona no indujo la síntesis no programada de ADN in vivo en hepatocitos de ratas.

En los estudios de reproducción, la administración de mometasona no produjo alteraciones de la fertilidad a dosis subcutáneas de hasta 15 mcg / kg (menos que la máxima dosis intranasal diaria recomendada en adultos).

Reacciones Adversas:

Sólo el 3% de los pacientes en estudio discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) son cefalea, infección viral, faringitis, epistaxis, tos, dismenorrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético y sinusitis.

Otros efectos adversos que ocurren en el 2% al 5% de los pacientes tratados con mometasona y son más frecuentes que en el grupo placebo, incluyen: artralgia, asma, bronquitis, dolor del pecho, conjuntivitis, diarrea, dispepsia, otalgia, síntomas de gripe, mialgia, náuseas, y rinitis.

Reacciones adversas que se produjeron en el 2% al 5% de los pacientes pediátricos de 3 a 11 años tratados con mometasona y con una mayor frecuencia que en el grupo placebo son: diarrea, irritación nasal, otitis media y

sibilancias.

Raros casos de úlcera nasal y candidiasis nasal y oral fueron reportados en pacientes tratados con mometasona spray nasal, principalmente en pacientes tratados por más de 4 semanas.

Experiencia Post-Comercialización
Después de su comercialización, se han reportado casos de ardor e irritación nasal, anafilaxia, angioedema, y casos raros de perforación del tabique nasal han sido reportados. Alteraciones del gusto y del olfato se han comunicado en muy raras ocasiones.

Precauciones y Advertencias:

El reemplazo de un corticoide sistémico por un corticoide tópico puede ser acompañado por signos de insuficiencia adrenal y algunos pacientes pueden experimentar síntomas de privación; como por ejemplo, dolor muscular y/o articular, cansancio, y depresión. Se recomienda tener especial atención con aquellos pacientes que han sido tratados por largos períodos con corticoides sistémicos y se les cambia de tratamiento a corticoides tópicos, en estos pacientes se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función adrenal, particularmente en pacientes que tienen asma u otras condiciones clínicas donde el rápido descenso del corticoide sistémico puede causar una exagerada exacerbación de los síntomas de dichas afecciones.

Si la dosis recomendada de corticoides intranasales es excedida o si los individuos son particularmente sensibles o predispuestos en virtud de un reciente tratamiento con esteroides sistémicos, estos pueden presentar síntomas de hiperadrenocorticismo, incluyendo casos, muy raros, de irregularidades menstruales, lesiones acneiformes y manifestaciones del Síndrome de Cushing. Si tales cambios ocurren, los corticosteroides tópicos deben ser discontinuados lentamente.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. Por ejemplo la varicela y el sarampión tienen un curso más serio o fatal en niños no inmunes o en adultos en tratamiento con corticosteroides. Se debe tener precaución en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides y que se han expuesto a estas enfermedades.

Los corticosteroides administrados intranasalmente pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. La administración de mometasona por vía intranasal, puede causar el desarrollo de infecciones localizadas en la nariz y la faringe por *Candida albicans,* estas infecciones sólo se han producido en raras ocasiones. Si se desarrolla una infección en la nariz y/o la faringe, el uso de mometasona debe ser interrumpido y se debe instaurar el tratamiento adecuado para la infección.

Los corticosteroides nasales deben ser utilizados con precaución, sobre todo, en pacientes con infección tuberculosa activa o inactiva de las vías respiratorias, en infecciones fúngicas, bacterianas y virales no tratadas, o si el paciente presenta herpes simplex ocular.

En raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ocurrir tras la administración intranasal de mometasona. Muy raros casos de sibilancias han sido reportados tras la administración de mometasona intranasal.

Casos raros de perforación del tabique nasal y aumento de la presión intraocular se han reportado tras la aplicación intranasal de corticosteroides en aerosol. Como con cualquier tratamiento tópico a largo plazo en la cavidad nasal, los pacientes que usan mometasona durante varios meses deben ser examinados periódicamente, para poder identificar posibles cambios en la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre la cicatrización de heridas, los pacientes que han experimentado recientemente úlceras del tabique nasal, cirugía nasal o trauma nasal no deben usar un corticosteroide nasal hasta su curación.

Glaucoma y la posible formación de cataratas fueron evaluadas en pacientes tratados con mometasona intranasal en comparación a placebo. Ninguno de los pacientes tratados con mometasona evidencio una elevación significativa de la presión intraocular y ninguno evidenció un aumento en la formación de cataratas. Sin embargo, los corticosteroides inhalados y administrados intranasalmente se han asociado con el desarrollo de

glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se recomiendo un monitoreo cercano en los pacientes que presenten cambios en la visión y/o tengan antecedentes de glaucoma y/o cataratas.

Información para pacientes:
Los pacientes deben utilizar mometasona a intervalos regulares, ya que su efectividad depende del uso regular.

El máximo beneficio se alcanza generalmente dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la administración. Los pacientes deben tomar este medicamento como se les indica y no debe aumentar la dosis prescrita en un intento de aumentar su eficacia. Los pacientes deben contactar con su médico si los síntomas no mejoran, o si la afección empeora. Para asegurar el uso apropiado de este medicamento, así como para alcanzar el máximo beneficio, los pacientes deben leer y seguir las instrucciones adjuntas para paciente. La administración a los niños pequeños debe ser asistida por un adulto.

Los pacientes deben ser advertidos de no usar el spray nasal en los ojos o directamente sobre el tabique nasal.

Las personas que están con dosis inmunosupresoras de corticosteroides deben ser advertidos de evitar la exposición a la varicela o al sarampión, y si llegan a estar expuestos, deben buscar consejo médico.

Embarazo y Lactancia:

No hay estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo, por lo tanto, al igual que otros corticosteroides, mometasona spray nasal debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. Hipoadrenalismo puede ocurrir en los recién nacidos de las mujeres que recibieron corticosteroides durante el embarazo. Por lo tanto, los infantes deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se conoce si mometasona es excretado por la leche humana. Como otros corticosteroides son excretados por la leche humana se debe tener precaución durante la lactancia.

Interacciones:

No se han identificado interacciones específicas producto de la administración de mometasona por vía intranasal.

Sobredosificación:

No hay datos disponibles de los efectos de una sobredosis con mometasona spray nasal. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica, y a la ausencia de manifestaciones sistémicas graves relacionados con la administración del medicamento en los ensayos clínicos, es improbable la necesidad de algún otro tratamiento aparte de la observación del paciente tras la sobredosis de mometasona.

La administración intranasal de 1600 mcg (8 veces la dosis recomendada de mometasona furoato spray nasal 50 mcg), diariamente por 29 días a voluntarios sanos, fue bien tolerado sin presentarse incremento de los efectos adversos. Una dosis única de 4000 mcg fue estudiado en voluntarios sanos y no se reportaron efectos adversos. Lo mismo sucedió con una dosis de 8.000 mcg. Sobredosis crónica de corticosteroides puede resultar en signos y síntomas de hiperadrenocorticismo (ver precauciones).

Almacenaje:

Mantener fuera del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.(a no más de 25°C)
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

RUX

Hipolipemiante

Bibliografia:

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

Descripcion:

RUX contiene rosuvastatina, un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa.

Composición:

Cada comprimido recubierto 5 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5 mg
Excipientes 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 Cmáx 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 Cmáx. 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 ≥ 30 mL/min/1.73 m2) 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 m2), 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 (≥ 50 años de edad en hombres y ≥ 60 años de edad en las mujeres), hsPCR ≥ 2 mg / L, y la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, HDL-C bajo, fumar, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

Niños y adolescentes:
RUX está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con:
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH), para reducir el Colesterol total, LDL-C y los niveles de 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 ateroesclerosis: La dosis usual de inicio es 10 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota): se puede considerar una dosis inicial de 20 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia familiar homocigota: se recomienda dosis inicial de 20 mg una vez al día.
- Prevención de eventos cardiovasculares: la dosis usual es de 20 mg al día.

Dosis usual niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota: dosis habitual es de 5 a 20 mg por vía oral una vez al día. La seguridad y eficacia en dosis superiores a 20 mg no se ha estudiado en esta población. Los ajustes de dosis deben realizarse en intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes geriátricos:
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de RUX está contraindicado a cualquier dosis.

Raza:
Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. La dosis de inicio recomendada en estos pacientes es de 5 mg, y la dosis de 40 mg está contraindicada.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:
En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Contraindicaciones:

RUX está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a rosuvastatina o a cualquier componente de la fórmula
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- En pacientes con miopatía
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- Durante el embarazo, la lactancia o en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos apropiados

Dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- Pacientes de origen asiático
- Uso concomitante de fibratos

Carcinogenesis:

Datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos.

No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raros (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raros (<1/10.000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- 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 hepatobiliares: 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 (>5xLSN) 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 >5xLSN, 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 (>5xLSN) 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 (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con 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 fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos.

El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de RUX 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>30kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica 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

SOMNO

Hipnótico no benzodiazepínico

Bibliografia:

Folleto producto Zolpidem 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: noviembre 2022

Descripcion:

SOMNO (zolpidem) contiene zolpidem, un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración.

Composición:

Cada comprimido recubierto de SOMNO ® 5 mg contiene:
Zolpidem Hemitartrato 5 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de SOMNO ® 10 mg contiene:
Zolpidem Hemitartrato 10 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

SOMNO 5 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos
SOMNO 10 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y Sedantes, Compuestos similares a las benzodiazepinas., código ATC: N05CF02

Zolpidem, una imidazopiridina, es un hipnótico similar a las benzodiazepinas. Según producto referente, se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del "receptor macromolecular GABA-omega (BZ1 y BZ2)" que modula la apertura del canal del ión cloruro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ1). Se desconoce la importancia clínica de este hecho.
Durante los ensayos aleatorizados sólo se observaron pruebas convincentes de la eficacia con la dosis de 10 mg de zolpidem.
En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 462 voluntarios sanos de edad no avanzada con insomnio transitorio, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 10 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem la reducción fue de 3 minutos.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 114 pacientes de edad no avanzada con insomnio crónico, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 30 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem esta reducción fue de 15 minutos.
En algunos pacientes podría ser eficaz una dosis más baja como 5 mg.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Según referencias bibliográficas, un estudio de 8 semanas aleatorizado controlado con placebo en 201 niños con edades entre 6-17 años con insomnio asociado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no logró demostrar la eficacia de 0,25 mg/kg/día de zolpidem (con un máximo de 10 mg/día) comparado con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con zolpidem frente a placebo fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso e incluían mareo (23,5% vs 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs 0%).

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Zolpidem se absorbe rápidamente después de una administración oral, alcanza los niveles plasmáticos máximos a las 1,6 horas después de la administración oral. Zolpidem presenta una biodisponibilidad del 70%.

Distribución:
Zolpidem se distribuye rápidamente en el organismo desde el compartimento central. Zolpidem se une fuertemente a las proteínas plasmáticas 92,5 % la que se reduce significativamente en presencia de insuficiencia hepática o renal. El volumen de distribución es de 0,54 l/kg. Los niveles plasmáticos terapéuticos están entre 80 y 200 ng/ml.

Metabolismo:
Zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Excreción:
La semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas y una duración de acción de hasta 6 horas. Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se eliminan en la orina (56 %) y en las heces (37 %). Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.
El aclaramiento es de aproximadamente 300 ml/min.
Linealidad/no linealidad
La farmacocinética es lineal a dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos:
En pacientes de edad avanzada la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada.
En pacientes de edad avanzada se ha observado un aclaramiento reducido, aproximadamente 100 ml/min. La concentración plasmática máxima se encuentra aumentada en aproximadamente un 80 % sin un aumento significativo de la semivida de eliminación (alrededor de 3 horas) en un grupo de pacientes de edades 81-95 años.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática la biodisponibilidad de zolpidem se encuentra aumentada en un 80 % y la semivida de eliminación está aumentada desde 2,4 horas en individuos sanos a 9,9 horas en pacientes con insuficiencia hepática.
Se ha observado que el AUC en pacientes con cirrosis hepática es 5 veces superior y la vida media es 3 veces superior.

Deterioro renal:
En pacientes con insuficiencia renal, se observa una moderada disminución del aclaramiento (independientemente de que sean dializados). Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:
Carcinogénesis:
Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y

80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2,5; 10 y 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 5, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a altas dosis.

Mutagénesis:
Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

Deterioro de la fertilidad:
Según referencias bibliográficas, la administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 5, 24 y 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 24 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:
Según referencias bibliográficas, los efectos preclínicos únicamente se observaron con dosis muy por encima de los niveles de exposición en humanos siendo por tanto de escasa significación para su empleo clínico.

Indicaciones:

Zolpidem es un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración, ya sea de conciliación, despertar precoz o por aumento del número de despertares nocturnos, para terapia de 2-3 semanas.

Posología y Administración:

Posología:
Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente.
Somno® sólo debe tomarse inmediatamente antes de irse a la cama. El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada para adultos es de 10 mg.
La dosis inicial recomendada para zolpidem de liberación inmediata o convencional en mujeres es de 5 mg y en hombres es de 5 ó 10 mg tomado solo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse; si la dosis de 5 mg no resulta efectiva puede incrementarse a 10 mg. La dosis inicial recomendada en mujeres es menor a la de los hombres, debido a que en mujeres la tasa de eliminación del medicamento por el organismo puede ser menor. La dosis total de Zolpidem de liberación inmediata o convencional no debe exceder los 10 mg por día. Debido a que los pacientes ancianos o debilitados, o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, la dosis recomendada para ellos es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

No tome este medicamento junto con los alimentos. No administre a niños. En pacientes ancianos la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos o debilitados:
Pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Somno®, y pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de Somno® en ambas poblaciones de pacientes es de 5 mg una vez al día inmediatamente antes de acostarse.

Niños:
En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática:
Debido a que el clearance y el metabolismo de Somno® están disminuidos en la insuficiencia hepática, en estos pacientes se debe comenzar con una dosis de 5 mg con especial precaución en los pacientes ancianos. En adultos (menores de 65 años) la dosis puede aumentarse a 10 mg solo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y la droga sea bien tolerada.

Uso con depresores del SNC:
Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando Somno® se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.
No administrar Somno® junto a alimentos ya que estos retardan la absorción e inicio de acción de Somno®.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de Somno® y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres semanas.
En ciertos casos la extensión más allá del máximo período de tratamiento puede ser necesaria; si ello sucede, se debe reevaluar la condición del paciente.

Forma de administración
Vía oral.
El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave
- Síndrome de apnea del sueño.
- Contraindicado en menores de 18 años.
- Miastenia gravis.
- Contraindicado en el embarazo y lactancia.
- Personas que han experimentado comportamientos complejos del sueño previamente conocidos después de tomar zolpidem.

Reacciones Adversas:

La somnolencia diurna, las emociones adormecidas, el estado de alerta reducido, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son reacciones adversas que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen nuevamente con el uso repetido. Según referencias bibliográficas, se han notificado otras reacciones adversas, como síntomas gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones cutáneas.
Hay indicios de que la aparición de reacciones adversas que se han relacionado con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica particularmente a algunas reacciones adversas experimentadas en relación con el sistema nervioso central.

Las frecuencias de las reacciones adversas se indican siguiendo la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Hay evidencia de una relación de dosis para los efectos adversos asociados con el uso de zolpidem tartrato, particularmente para ciertos episodios del SNC y gastrointestinales.
Estos efectos indeseables ocurren de forma más frecuente en pacientes ancianos.
Estos efectos parecen estar relacionados con la sensibilidad individual y aparecen más frecuentemente tras una hora de la toma del medicamento si el paciente no se va a la cama o no se duerme inmediatamente.

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio inferior.

Trastornos del sistema inmunológico:
No conocida: edema angioneurótico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Poco frecuentes: trastornos del apetito.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: alucinaciones(3), agitación(3), pesadillas(3), depresión(2)
Poco frecuentes: Estado de confusión, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.
Raras: trastorno de la libido
Muy raras: delirio, dependencia psicológica, el uso (incluso a dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: la interrupción del tratamiento puede provocar fenómenos de abstinencia o rebote.
Frecuencia no conocida: abuso(4), reacciones paradójicas a medicamentos(3), comportamiento anormal(3), psicosis(3), delirio
La mayoría de estas reacciones adversas psiquiátricas están relacionadas con reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: somnolencia, adormecimiento durante el día siguiente, insensibilidad emocional, reducción del estado de alerta, cefalea, mareo, ataxia, insomnio exacerbado, trastorno cognitivo(1),amnesia(1).
Poco frecuentes: parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.
Frecuencia no conocida: nivel deprimido de la conciencia.

Trastornos oculares:
Poco frecuentes: visión doble (diplopía), visión borrosa.
Muy raros: problemas visuales.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos:
Muy raros: depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: enzimas hepáticas elevadas.
Raras: daño hepatocelular, colestásico o formas mixtas.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis
Raras: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuentes: dolor de espalda
Poco frecuentes: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello y debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: fatiga.
Raras: alteración de la marcha
Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando el zolpidem tartrato no se tomó según la recomendación de la prescripción).

(1)Amnesia: La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas, cuyo riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede estar asociada con un comportamiento inapropiado.

(2) Depresión: La depresión preexistente puede desenmascararse con el uso de benzodiacepinas o sustancias similares a las benzodiacepinas.

(3) Reacciones psiquiátricas y "paradójicas: Cuando se utilizan las benzodiacepinas o sustancias similares a las benzodiacepinas, pueden producirse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadilla, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser bastante graves. La probabilidad de estas reacciones es mayor en niños y ancianos.

(4)Dependencia: El uso (incluso en dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: suspender el tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o "rebote". La dependencia psicológica también es posible. Se ha reportado abuso en drogadictos que son adictos a varias drogas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

General:
Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

A continuación se presenta la información general acerca de los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos, que el médico prescriptor debe tener en cuenta.

Tolerancia:
Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y compuestos similares.

Dependencia:
El uso de zolpidem puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol, sustancias o drogas. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando reciban benzodiazepinas o compuestos similares.
Si se desarrolla dependencia física, la interrupción repentina del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad.
En casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al sonido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote:
Después de la finalización del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia temporales (fenómenos de rebote), por lo que los síntomas que llevaron al tratamiento con zolpidem pueden reaparecer de forma intensificada. Esto puede ir acompañado de cambios de humor, ansiedad e intranquilidad.
Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.
Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y compuestos similares, con corta duración de acción, los fenómenos de retirada pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta.
Dado que es más probable que se desarrolle el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote después de una interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda terminar el tratamiento reduciendo gradualmente la dosis.

Sonambulismo y comportamientos asociados:
Según referencia bibliográfica, se han notificado comportamientos de sueño complejos, incluido el sonambulismo y otros comportamientos asociados, como "conducir dormido", preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos acontecimientos, en pacientes que habían tomado Zolpidem y no estaban completamente despiertos. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o en usos posteriores de Zolpidem. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de zolpidem en dosis que exceden la dosis máxima recomendada. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla un comportamiento de sueño inusual, debido al riesgo para el paciente y para los demás.

Efecto depresor y desajuste psicomotor por efecto residual del día siguiente:
Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej. Benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar Zolpidem con otros hipnóticos/sedantes para dormir o en medio de la noche.
El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer.
Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de esta alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar máquinas y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.

Duración del tratamiento:
La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible , pero no debe exceder 4 semanas incluyendo el periodo de retirada gradual de la medicación. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.
Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada.

Amnesia:
Los hipnóticos/sedantes como el zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada (faltas de memoria durante un cierto período de tiempo), especialmente durante las primeras horas después de la administración. Para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 8 horas.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:
En el uso de benzodiazepinas y compuestos similares pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento inadecuado, aumento del insomnio, delirio y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más probables en pacientes de edad avanzada.

Riesgo de la administración concomitante con opioides:
El uso concomitante de zolpidem y opioides puede dar lugar a sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe monotorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno (cuando aplique) para que conozcan estos síntomas.

Lesiones graves:
El uso de zolpidem puede causar caídas que pueden provocar lesiones graves. Posiblemente la caída se deba a reacciones adversas del zolpidem como ataxia, debilidad muscular, mareos, somnolencia y fatiga. El riesgo de caídas es mayor en pacientes de edad avanzada y si se utiliza una dosis superior a la recomendada.

Pacientes con síndrome de QT largo:
Según referencias bibliográficas, un estudio electrofisiológico cardiaco in vitro mostró que bajo condiciones

experimentales utilizando concentraciones muy altas y células madre pluripotentes, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas con hERG. Se desconoce la consecuencia potencial en pacientes con el síndrome QT largo congénito. Como precaución, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con zolpidem en los pacientes con síndrome QT largo congénito conocido.

Grupos especiales de pacientes:
Pacientes de edad avanzada o debilitados:
Deben recibir una dosis más baja: véase dosis recomendada.
Debido a la acción miorrelajante hay un riesgo de caídas, y por lo tanto daño sobre todo en pacientes de edad avanzada al levantarse por la noche

Insuficiencia renal:
Aunque no sea necesario un ajuste de la dosis, deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia respiratoria crónica:
Se debe observar cierta precaución cuando se prescriba zolpidem ya que se ha observado que las benzodiazepinas dificultan la función respiratoria. Se debe tener en consideración que la ansiedad o la agitación están descritos como signos de una insuficiencia respiratoria descompensada.

Enfermedades psicóticas:
Las benzodiazepinas y compuestos similares no están recomendados para el tratamiento de base.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, se deben respetar las recomendaciones de dosis.
zolpidem está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido al riesgo de encefalopatía.

Depresión y suicidio:
Según referencias bibliográficas, algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de las ideas suicidas, intentos de suicidio y suicidio en pacientes con o sin depresión, y tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo Zolpidem. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Según referencias bibliográficas, el uso concomitante de ISRS no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante. Al igual que con otros medicamentos hipnóticos/sedantes, zolpidem se debe administrar con precaución en pacientes que presenten síntomas de depresión. Las tendencias suicidas pueden estar presentes. Dada la posibilidad de sobredosis intencionada por parte de estos pacientes, se les debe proporcionar la mínima cantidad posible del medicamento.

La depresión preexistente se puede desenmascarar durante el uso de hipnóticos/sedantes como zolpidem. Dado que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, se debe volver a evaluar al paciente si el insomnio persiste.

Al igual que con otros hipnóticos/sedantes, zolpidem no se debe utilizar sin el tratamiento adecuado para la depresión existente o la ansiedad acompañada de depresión (podría provocar el suicidio en este tipo de pacientes).

Antecedentes de abuso de alcohol o drogas:
Las benzodiazepinas y compuestos similares deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Éstos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban zolpidem ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

Somno ® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Somno ®contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Somno ® comprimidos recubiertos 5 mg contiene colorante FD&C amarillo #5. Puede provocar reacciones de tipo alérgico.
Somno ® comprimidos recubiertos 10 mg contiene colorantes FD&C amarillo #5 y FD&C amarillo #6. Pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Zolpidem tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Se debe advertir a los conductores de vehículos y operarios de maquinaria que, tal y como sucede con otros hipnóticos, puede existir un riesgo de aletargamiento, prolongación del tiempo de reacción, mareo, somnolencia, visión borrosa/doble, disminución de la capacidad de alerta y alteración de la capacidad para conducir a la mañana siguiente del tratamiento. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda un periodo de reposo de al menos 8 horas entre la administración de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o cualquier trabajo que se realice en altura.
Según referencias bibliográficas, se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como «conducción en estado somnoliento» en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de Zolpidem.

Además, la combinación de zolpidem con alcohol u otros depresores del SNC aumenta el riesgo de que se manifiesten estos efectos. Se debe advertir a los pacientes de que no deben beber alcohol ni otras sustancias psicoactivas bajo ninguna circunstancia mientras estén en tratamiento con zolpidem.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil:
Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Embarazo:
No hay datos o estos son limitados sobre el uso de zolpidem en mujeres embarazadas.
Zolpidem atraviesa la placenta.
Según producto referente, los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.
Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios cohortes (más de 1000 desenlaces del embarazo) para benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, algunos estudios caso-control, notificaron un aumento de la incidencia de labio leporino y de paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.
Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. a administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación (“síndrome hipotónico del recién nacido”), y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.
Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o compuestos similares de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el período postnatal.

Lactancia:
Zolpidem pasa en cantidades mínimas a la leche materna. Por lo tanto, zolpidem no debe administrarse a las madres durante la lactancia, ya que no se han estudiado los efectos en el recién nacido.
No se recomienda el uso de zolpidem durante el embarazo especialmente en el primer trimestre.

Fertilidad:
No hay datos sobre la fertilidad para zolpidem.

Interacciones:

Alcohol:
No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con zolpidem. El efecto sedante puede potenciarse cuando

se administra el producto en combinación con el alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Depresores del sistema nervioso central:
Puede potenciarse el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, relajantes musculares, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos sedantes. Por consiguiente, el uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y la alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir. Asimismo, se han notificado casos aislados de alucinaciones visuales en pacientes tratados con zolpidem junto con antidepresivos, incluidos bupropión, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

La administración concomitante de fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

En el caso de analgésicos narcóticos se podría producir también un incremento de la euforia que conduce a un aumento de la dependencia psicológica.

Inductores e inhibidores del CYP450:
zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2.
Los inductores de la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, Hierba de San Juan) pueden reducir el efecto hipnótico de zolpidem. La administración conjunta con la Hierba de San Juan puede reducir las concentraciones sanguíneas de zolpidem no se recomienda la administración concomitante.
Los compuestos que inhiben los enzimas hepáticos (en particular el CYP3A), pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y potenciar la actividad de zolpidem. Sin embargo, cuando zolpidem se administra con itraconazol (inhibidor del CYP3A), los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no son significativamente diferentes. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos.

Según referencias bibliográficas, la administración concomitante de zolpidem y ketoconazol, que es un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de zolpidem. La exposición total de zolpidem aumentó en un 83 % y el aclaramiento oral aparente disminuyó. No es necesario realizar un ajuste de dosis de rutina, pero el paciente debe estar informado sobre el aumento potencial en el efecto sedante cuando se utilizan de forma concomitante ketoconazol y zolpidem. Se puede considerar una reducción de la dosis de zolpidem cuando se introduce un tratamiento con ketoconazol.
La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

Otros medicamentos:
Cuando se administró zolpidem con warfarina, haloperidol, clorpromazina, digoxina o ranitidina, no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas.

Sobredosificación:

Signos y síntomas:
Las intoxicaciones con hipnóticos/sedantes se suelen caracterizar, dependiendo de la dosis ingerida, por diferentes etapas de depresión central, asociadas con somnolencia, letargo y confusión mental hasta la inconsciencia, depresión circulatoria y respiratoria central y coma. Otros síntomas pueden ser visión borrosa, trastornos del habla, distonía, ataxia y debilidad muscular, así como “reacciones paradójicas” (inquietud, alucinaciones).
En casos de sobredosis con Zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluido el alcohol), el deterioro de la conciencia ha variado desde somnolencia hasta coma leve, y se han notificado síntomas graves, incluso desenlaces mortales.

Tratamiento:
Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando proceda debe realizarse un lavado gástrico inmediato. Si fuera necesario deberían administrarse fluidos intravenosos. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe considerarse la

monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular. Debe evitarse el empleo de sedantes, incluso si se produce excitación.
Cuando se observen síntomas graves puede considerarse la utilización de flumazenilo.
La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). En el tratamiento de la sobredosis de cualquier medicamento, se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.
La hemodiálisis y la diuresis inducida no son medidas eficaces debido al elevado volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas de zolpidem. Los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis terapéuticas han demostrado que zolpidem no es dializable.

Almacenaje:

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

SOMNO XR

Hipnótico no benzodiazepínico

Bibliografia:

Folleto Producto Zolpidem CR, publicado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Revisión febrero 2022.

Descripcion:

SOMNO XR contiene zolpidem, un hipnótico no benzodiazepínico.

Composición:

Cada comprimido recubierto bicapa de liberación:
Zolpidem Tartrato 12,5 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

Presentaciones:

Estuche con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Zolpidem interactúa con el complejo de receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. En contraste con las benzodiazepinas, que no se unen selectivamente y activan todos los subtipos del receptor de BZ, Zolpidem in vitro se une al receptor BZ, preferentemente con una relación de alta afinidad de las subunidades a1/a5. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor BZ, no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa de los efectos miorrelajantes y anticonvulsivantes en estudios con animales, así como la preservación del sueño profundo (fases 3 y 4) en estudios en humanos de Zolpidem Tartrato a dosis hipnóticas.

Propiedades farmacodinámicas
Código ATC: N05CF02
Zolpidem se une a los receptores GABA A con mayor afinidad por la subunidad 1 en relación con los receptores que contienen las subunidades 2 y 3. Zolpidem no tiene una afinidad de unión apreciable por la subunidad 5 que contiene los receptores GABA A. Este perfil de unión puede explicar la ausencia relativa de efectos miorrelajantes en estudios con animales. Zolpidem no tiene afinidad de unión apreciable por dopaminérgico D2, serotoninérgico 5HT2, receptores adrenérgicos, histaminérgicos o muscarínicos.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Zolpidem Tartrato de liberación prolongada exhibe características de absorción bifásica, que resulta en una rápida absorción inicial desde el tracto gastrointestinal similar al Zolpidem Tartrato de liberación inmediata, por

tanto, proporciona concentraciones plasmáticas extendidas tras tres horas después de la administración.

Distribución:
Se encontró que la unión a proteínas totales era del 92,5 ± 0,1 % y se mantuvo constante, independientemente de la concentración entre 40 y 790 ng/mL.

Metabolismo:
Zolpidem se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por excreción renal.

Excreción:
Cuando Zolpidem Tartrato de liberación prolongada se administró en una dosis única de 12,5 mg a varones adultos sanos, la vida media de eliminación de Zolpidem fue de 2,8 horas (rango: 1,62 a 4,05 h). Un estudio del efecto de los alimentos comparó la farmacocinética de Zolpidem Tartrato de liberación prolongada 12,5 mg cuando se administra en ayunas o dentro de 30 minutos a individuos sanos después de una comida. Los resultados demostraron que, con los alimentos, la media de AUC y Cmáx se redujo en 23% y 30%, respectivamente, mientras que el Tmáx medio se incrementó de 2 horas a 4 horas. La vida media no se modificó. Estos resultados sugieren que, para conciliar el sueño más rápido, SOMNO® XR no debe ser administrado con o inmediatamente después de una comida.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes geriátricos:
La dosis de SOMNO® XR en pacientes ancianos es de 6,25 mg para minimizar los efectos adversos relacionados con el rendimiento cognitivo y/o dificultad motora y sensibilidad inusual al uso de sedantes/hipnóticos drogas.

Insuficiencia hepática:
No se han llevado a cabo estudios en pacientes con daño hepático con Zolpidem de liberación prolongada.
La administración de dosis de Zolpidem de liberación inmediata a pacientes con insuficiencia hepática crónica originó concentraciones plasmáticas y áreas bajo la curva dos y cinco veces, respectivamente, lo observado en pacientes sanos. El tiempo de vida media en estos pacientes también se vio incrementado. En consecuencia, la dosis debiera ser modificada en los pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro renal:
No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro renal con Zolpidem de liberación prolongada. La farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal (CICr = 6,5 ± 1,5 ml/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la Cmáx, Tmáx, tiempo de vida media y área bajo la curva. Zolpidem no es hemodializable. No se observó acumulación del medicamento. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada. Sin embargo, como precaución general, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados.
Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

Indicaciones:

SOMNO® XR está indicado para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para conciliar el sueño y/o el mantenimiento del sueño (medido como despertares luego de conciliado el sueño), para una terapia de 2 a 3 semanas.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Posología:
La dosis de SOMNO® XR debe ser individualizada. Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente. La dosis inicial recomendada para Zolpidem de liberación prolongada, tanto en hombres como mujeres, es de 6,25 mg tomado sólo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse. La dosis total de Zolpidem liberación prolongada no debe exceder 12,5 mg, una

vez al día antes de dormir. SOMNO® XR comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no se deben dividir, aplastar o masticar. El efecto de SOMNO® XR puede ser retrasado o disminuido por la ingestión con o inmediatamente después de una comida.

Poblaciones especiales:
Debido a que los pacientes ancianos o debilitados o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, en ellos debe preferirse el uso de la formulación inmediata o convencional.

Niños: En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Uso con depresores del SNC: puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando SOMNO® XR, se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.

Se debe aconsejar a los pacientes no tomar SOMNO® XR cuando se bebe alcohol.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de zolpidem de liberación prolongada y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres (3) semanas. Si la extensión de este periodo fuese necesaria, se debe reevaluar la condición del paciente.

Forma de administración
Vía oral.
El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

Contraindicaciones:

- SOMNO® XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Zolpidem Tartrato o a cualquiera de los componentes inactivos en la formulación.
- Se han observado reacciones de anafilaxias y angioedema.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y 80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2, 9 y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 12,5 mg/día (10 mg de zolpidem base) basado en mg/m2. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 4, 18 y 80 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m2. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a medianas y altas dosis.

Mutagénesis:
Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

Deterioro de la fertilidad:
La administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 4, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 20 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente.
- Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves.
- Pensamientos anormales y cambios en el comportamiento.
- Efectos de abstinencia.

Relación de dosis para reacciones adversas:
Según referencia bibliográfica, existe evidencia de ensayos de comparación de dosis que sugiere una relación de dosis para muchas de las reacciones adversas asociadas con el uso de zolpidem, particularmente para ciertos eventos adversos del SNC y gastrointestinales.

Los eventos adversos se clasifican además dentro de categorías de sistemas corporales y se enumeran en orden decreciente de frecuencia usando las siguientes definiciones: los eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; Los eventos adversos poco frecuentes son los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; Los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1,000 pacientes.

Sistema nervioso autónomo: Frecuente: boca seca. Infrecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope. Raros: acomodación anormal, saliva alterada, enrojecimiento, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de saliva, tenesmo.

Cuerpo en su conjunto: Frecuentes: astenia. Infrecuentes: dolor torácico, edema, caídas, fiebre, malestar general, traumatismos. Raros: reacción alérgica, agravamiento de la alergia, shock anafiláctico, edema facial, sofocos, aumento de la VSG, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Sistema cardiovascular: Infrecuentes: trastorno cerebrovascular, hipertensión, taquicardia. Raros: angina de pecho, arritmia, arteritis, insuficiencia circulatoria, extrasístoles, hipertensión agravada, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, venas varicosas, taquicardia ventricular.

Sistema nervioso central y periférico: Frecuentes: ataxia, confusión, somnolencia, sensación de estar drogado, euforia, insomnio, letargo, aturdimiento, vértigo. Infrecuentes: agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusión, calambres en las piernas, migraña, nerviosismo, parestesia, sueño (después de la dosificación diurna), trastorno del habla, estupor, temblor. Raros: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipocinesia, hipotonía, histeria, sensación de embriaguez, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuentes: diarrea, dispepsia, hipo. Infrecuentes: anorexia, estreñimiento, disfagia, flatulencia, gastroenteritis. Raros: enteritis, eructos, esofagoespasmo, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático: Raros: anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico: Infrecuente: infección. Raros: absceso herpes simplex herpes zoster, otitis externa, otitis media.

Hígado y sistema biliar: Infrecuentes: función hepática anormal, aumento de SGPT. Extraño: bilirrubinemia, aumento de SGOT.

Metabólicas y nutricionales: Infrecuentes: hiperglucemia, sed. Raros: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Sistema musculoesquelético: Infrecuentes: artritis. Raros: artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

Sistema reproductivo: Infrecuentes: trastorno menstrual, vaginitis. Raros: fibroadenosis mamaria, neoplasia mamaria, dolor mamario.

Sistema respiratorio: Frecuentes: sinusitis. Infrecuentes: bronquitis, tos, disnea. Extraño: broncoespasmo, depresión respiratoria, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Piel y apéndices: Infrecuentes: prurito. Raros: acné, erupción ampollosa, dermatitis, furunculosis, inflamación en el lugar de la inyección, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

Sentidos especiales: Frecuentes: diplopía, visión anormal. Infrecuentes: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, alteración del gusto, tinnitus. Raros: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Sistema urogenital: Frecuentes: infección del tracto urinario. Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria. Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, micción frecuente, nicturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

Precauciones y Advertencias:

Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

Comportamientos complejos del sueño:
Comportamientos de sueño complejos, que incluyen caminar dormido, conducir dormido y participar en otras actividades mientras no está completamente despierto, pueden ocurrir después del primer uso de SOMNO® XR o de cualquier otro posterior. Los pacientes pueden lesionarse gravemente o lesionar a otros durante conductas de sueño complejas. Tales lesiones pueden resultar en un desenlace fatal. También se han informado otros comportamientos complejos del sueño (p. ej., preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales). Los pacientes generalmente no recuerdan estos eventos.

Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente:
Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar zolpidem con otros hipnótico/sedantes para dormir o en medio de la noche.
El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer.
Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de estar alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar maquinarias y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.
El riesgo de deterioro psicomotor al día siguiente aumenta si se toma SOMNO® XR con menos de una noche completa de sueño restante (7 a 8 horas); si se toma una dosis superior a la recomendada; si se coadministra con otros depresores del SNC o alcohol; o coadministrado con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de zolpidem. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni realicen otras actividades que requieran un estado de alerta mental completo si se toma SOMNO® XR en estas circunstancias.
Se debe advertir a los conductores de vehículos y operadores de máquinas que, al igual que con otros hipnóticos, puede haber un posible riesgo de reacciones adversas que incluyen somnolencia, tiempo de reacción prolongado, mareos, somnolencia, visión borrosa/doble, estado de alerta reducido y dificultad para conducir la mañana después de la terapia. Para minimizar este riesgo se recomienda una noche completa de sueño (7-8 horas).
Debido a que SOMNO® XR puede causar somnolencia y disminución del nivel de conciencia, los pacientes, en particular los ancianos, tienen un mayor riesgo de caídas.

Necesidad de evaluar diagnósticos comórbidos:
Debido a que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación inicial de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solo después de una evaluación cuidadosa del paciente. La

falta de remisión del insomnio después de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe evaluarse. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevas anomalías del pensamiento o del comportamiento pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Dichos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos, incluido el zolpidem.

Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves:
Según referencia bibliográfica, se han notificado casos de angioedema que afectan a la lengua, la glotis o la laringe en pacientes después de tomar la primera dosis o dosis posteriores de sedantes-hipnóticos, incluido zolpidem. Algunos pacientes han presentado síntomas adicionales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en elservicio de urgencias. Si el angioedema afecta a la garganta, la glotis o la laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias y ser mortal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con zolpidem no deben volver a ser tratados con el medicamento.

Pensamientos anormales y cambios de comportamiento:
Se han reportado pensamientos anormales y/o cambios en el comportamiento de los pacientes tras el uso de sedantes/hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden estar caracterizados por disminución e las inhibiciones en el SNC (por ejemplo, agresividad y extroversión), similares a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC. Se han reportado alucinaciones visuales y auditivas así como comportamiento bizarro, agitación y despersonalización.

Uso en pacientes con depresión:
Como pasa con otros medicamentos sedantes-hipnóticos, zolpidem de liberación prolongada se debe administrar con precaución en pacientes con signos o síntomas de depresión. Según referencia bibliográfica, en pacientes principalmente deprimidos tratados con sedantes-hipnóticos, se ha informado empeoramiento de la depresión y pensamientos y acciones suicidas (incluidos los suicidios consumados). Estos pacientes pueden tener tendencias suicidas y pueden ser necesarias medidas de protección. La sobredosis intencional es más común en este grupo de pacientes; por lo tanto, se debe prescribir al paciente el menor número posible de tabletas en cualquier momento.

Depresión respiratoria:
Aunque no hay evidencia defectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, se observó una reducción en el índice de excitación total, junto con una reducción en la saturación de oxígeno más baja, y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño de leve a moderada cuando se trataron con zolpidem de liberación prolongada. Se debe considerar el riesgo de depresión respiratoria antes de prescribir zolpidem de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia respiratoria, incluida la apnea del sueño y la miastenia grave, o con el uso concomitante de opioides.

Precipitación de encefalopatía hepática:
Los fármacos que afectan a los receptores GABA, como el tartrato de zolpidem, se han asociado con la precipitación de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática. Además, los pacientes con insuficiencia hepática no eliminan tartrato de zolpidem tan rápidamente como los pacientes con función hepática normal. Evite el uso de SOMNO® XR en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede contribuir a la encefalopatía.

Advertencia de excipientes:
SOMNO XR® contiene lactosa, si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso pediátrico:
No se recomienda el uso de SOMNO® XR en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.
Según producto referente, en un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio asociado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), una solución oral de tartrato de zolpidem en dosis de 0,25 mg/kg a la hora de acostarse no disminuyó la latencia del sueño en comparación con el placebo. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso comprendieron las reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentes (>5 %) observadas con zolpidem frente a placebo e

incluyeron mareos (23,5 % frente a 1,5 %), dolor de cabeza (12,5 % frente a 9,2 %) y alucinaciones en el 7 % de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo informó alucinaciones. Diez pacientes con zolpidem (7,4%) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS
Abuso:
El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia. El abuso se caracteriza por el uso indebido de la droga con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a una droga induce cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos de la droga con el tiempo. La tolerancia puede ocurrir tanto para los efectos deseados como para los no deseados de las drogas y puede desarrollarse a diferentes velocidades para diferentes efectos.

La adicción es una enfermedad neurobiológica primaria, crónica, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: deterioro del control sobre el uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y ansia. La adicción a las drogas es una enfermedad tratable, utilizando un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común.
Según referencia bibliográfica, los estudios sobre el potencial de abuso en exdrogadictos encontraron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de tartrato de zolpidem eran similares, pero no idénticos, a los de 20 mg de diazepam, mientras que los efectos de 10 mg de tartrato de zolpidem eran difíciles de distinguir del placebo.
Debido a que las personas con antecedentes de adicción o abuso de drogas o alcohol corren un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción al zolpidem, deben ser monitoreadas cuidadosamente cuando reciban zolpidem o cualquier otro hipnótico.

Dependencia:
El uso de SOMNO® XR puede conducir al desarrollo de dependencia física y/o psicológica. Este riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. SOMNO® XR debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o pasado de alcohol o drogas.
La dependencia física es un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico que puede producirse por cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel sanguíneo del fármaco y/o administración de un antagonista.
Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de una interrupción abrupta. Estos síntomas van desde una disforia leve e insomnio hasta un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores, convulsiones y delirio.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C
Zolpidem de liberación prolongada debería utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Resumen de riesgos:
Según producto referente, se ha informado que los recién nacidos de madres que usan zolpidem al final del tercer trimestre del embarazo experimentan síntomas de depresión respiratoria y sedación. Los datos publicados sobre el uso de zolpidem durante el embarazo no han informado una asociación clara con zolpidem y defectos congénitos importantes.
Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones clínicas:
Reacciones adversas fetales/neonatales
Zolpidem atraviesa la placenta y puede producir depresión respiratoria y sedación en los recién nacidos. Supervise a los recién nacidos expuestos a Zolpidemdurante el embarazo y el trabajo de parto para detectar signos de exceso de sedación, hipotonía y depresión respiratoria y trátelos en consecuencia.

Datos:
Datos humanos:
Según referencia bibliográfica, los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de zolpidem durante el embarazo no informan una asociación clara con zolpidem y defectos de nacimiento importantes. Hay informes limitados de casos severos a moderados de depresión respiratoria que ocurrió después del nacimiento en recién nacidos cuyas madres habían tomado zolpidem durante el embarazo. Estos casos requirieron ventilación artificial o intubación intratraqueal. La mayoría de los recién nacidos se recuperaron en cuestión de horas a unas pocas semanas después del nacimiento una vez tratados.
Se ha demostrado que zolpidem atraviesa la placenta.

Datos de animales:
Según producto referente, la administración oral de zolpidem a ratas preñadas durante el período de organogénesis a los 4, 20 y 100 mg base/kg/día, que son aproximadamente 4, 20 y 100 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) en base a mg/m2área de superficie corporal, causó retraso en el desarrollo fetal (osificación esquelética fetal incompleta) en dosis tóxicas para la madre (ataxia) 20 y 100 veces la MRHD en mg/m2área superficial del cuerpo.
La administración oral de zolpidem a conejas preñadas durante el período de organogénesis a 1, 4 y 16 mg base/kg/día, que son aproximadamente 2, 8 y 30 veces la MRHD de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) según en mg/m32el área de superficie corporal causó muerte embriofetal y retraso en el desarrollo fetal (osificación esquelética fetal incompleta) en una dosis tóxica para la madre (disminución del aumento de peso corporal) 30 veces la MRHD basada en mg/m2área superficial del cuerpo.
La administración oral de zolpidem a ratas preñadas desde el día 15 de gestación hasta la lactancia a los 4, 20 y 100 mg base/kg/día, que son aproximadamente 4, 20 y 100 veces la MRHD de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) en base a mg/m2área de superficie corporal, retraso en el crecimiento de la descendencia y disminución de la supervivencia en dosis 20 y 100 veces, respectivamente, la MRHD basada en mg/m2área superficial del cuerpo.

Lactancia
Resumen de riesgos:
Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de zolpidem en la leche humana. Hay informes de exceso de sedación en lactantes expuestos a zolpidem a través de la leche materna. No hay información sobre los efectos de zolpidem en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de Zolpidemy cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado de Zolpidemo de la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas:
Los bebés expuestos a Zolpidem a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, hipotonía y depresión respiratoria. Una mujer que amamanta puede considerar interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante 23 horas (aproximadamente 5 semividas de eliminación) después de la administración de Zolpidem para minimizar la exposición al fármaco de un bebé amamantado.

Interacciones:

Fármacos activos en el SNC

Depresores del SNC:
La coadministración de zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC. El uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y el deterioro psicomotor, incluido el deterioro de la capacidad para conducir.

Alcohol:
Según referencia bibliográfica, se demostró un efecto adverso aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre el alcohol y el zolpidem oral.

Opioides:
El uso concomitante de SOMNO® XR con opioides puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Restringa la dosis y duración del uso concomitante de SOMNO® XR y los opioides.

Imipramina, Clorpromazina:
La imipramina en combinación con zolpidem según producto referente, no produjo ninguna interacción farmacocinética más que una Disminución del 20% en los niveles máximos de imipramina, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta. De manera similar, la clorpromazina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta y del rendimiento psicomotor.

Sertralina:
La administración concomitante de zolpidem y sertralina aumenta la exposición a zolpidem.

Fluoxetina:
Según referencia bibliográfica, después de dosis múltiples de tartrato de zolpidem y fluoxetina, se observó un aumento en la vida media de zolpidem (17%). No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

Medicamentos que afectan el metabolismo de los medicamentos a través del citocromo P450
Algunos compuestos conocidos por inducir o inhibir CYP3A pueden afectar la exposición a zolpidem. Se desconoce el efecto de los fármacos que inducen o inhiben otras enzimas P450 sobre la exposición a zolpidem.

Inductores CYP3A4:
Rifampicina:
La rifampicina, un inductor de CYP3A4, redujo significativamente la exposición y los efectos farmacodinámicos de zolpidem. El uso de rifampicina en combinación con zolpidem puede disminuir la eficacia de zolpidem y no se recomienda.
Hierba de San Juan:
El uso de la hierba de San Juan, un inductor de CYP3A4, en combinación con zolpidem puede disminuir los niveles sanguíneos de zolpidem y no se recomienda.

CYP3Inhibidores A4:
Ketoconazol
El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la exposición y los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se debe considerar el uso de una dosis más baja de zolpidem cuando se administran juntos un inhibidor potente de CYP3A4 y zolpidem.

Sobredosificación:

SOBREDOSIS
Signos y síntomas:
Según producto referente, la sobredosis con tartrato de zolpidem solo o en combinación con agentes depresores del SNC, tiene como consecuencia alteraciones de la conciencia que van desde somnolencia hasta coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio y desenlaces mortales.

Tratamiento recomendado:
Se deben usar medidas generales sintomáticas y de apoyo junto con lavado gástrico inmediato cuando sea apropiado. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. Según referencia bibliográfica, demuestra que el efecto hipnótico sedante de zolpidem se reduce con flumazenil y, por lo tanto, puede ser útil; sin embargo, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Al igual que en todos los casos de sobredosis de drogas, se debe monitorear la respiración, el pulso, la presión arterial y otros signos apropiados y se deben emplear medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben controlarse y tratarse mediante una intervención médica adecuada.

Los fármacos sedantes deben suspenderse después de una sobredosis de zolpidem, incluso si se produce excitación. No se ha determinado el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis, aunque, según producto referente, los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis

terapéuticas han demostrado que el zolpidem no es dializable.

Al igual que con el manejo de toda sobredosis, se debe considerar la posibilidad de ingestión de múltiples fármacos. Es posible que el médico desee considerar ponerse en contacto con un centro de control de envenenamiento para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis de productos hipnóticos.

Almacenaje:

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

TELLMI

Antihipertensivo

Bibliografia:

1. Ficha técnica producto original Telmisartán 20, 40 y 80 mg, European Medicines Agency (EMA), [en línea], http://www.ema.europa.eu/

Descripcion:

Tellmi contiene Telmisartán, un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1).

Composición:

Cada comprimido de TELLMI contiene:

Telmisartan 40 mg
Excipientes c.s

Telmisartan 80 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

TELLMI 40 mg: Envase con 30 comprimidos
TELLMI 80 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA – MECANISMO DE ACCIÓN
Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II.

Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales de iones, tampoco inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción: La absorción de telmisartán es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartán es de aproximadamente el 50%. Cuando telmisartán se toma con alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC0-) de telmisartán varía de aproximadamente el 6% (dosis de 40 mg) a aproximadamente el 19 % (dosis de 160 mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartán se toma en ayunas o con alimento.

Linealidad/ no linealidad: No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. No existe una relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos. La Cmáx y en menor medida, la AUC aumentan de forma no proporcional a dosis superiores a 40 mg.

Distribución: Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en el estado de equilibrio (Vdss) es de aproximadamente 500L.

Biotransformación: Telmisartán se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Eliminación: Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (Cmáx) y en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartán cuando se toma a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron superiores en mujeres que en varones, sin influencia destacable en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <1% de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cltot) es elevado (aproximadamente 1.000 mL/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 mL/min).

Grupos especiales de población

Población pediátrica: Como objetivo secundario se evaluó la farmacocinética de dos dosis de telmisartán en pacientes hipertensos (n=57) de 6 a < 18 años de edad, después de la administración de telmisartán 1 mg/kg o 2 mg/kg durante un período de tratamiento de cuatro semanas. Los objetivos farmacocinéticos incluyeron la determinación del estado estacionario de telmisartán en niños y adolescentes, la investigación de diferencias relacionadas con la edad. Aunque el estudio fue demasiado pequeño para una evaluación significativa de la farmacocinética en niños menores de 12 años, los resultados en general concuerdan con los obtenidos en adultos y confirman la no-linealidad de telmisartán, particularmente para la Cmáx.

Género: Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas con respecto al sexo, siendo la Cmáx y la AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones.

Edad avanzada: La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes de edad avanzada y los menores de 65 años.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave, se observó una duplicación de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se observaron concentraciones plasmáticas inferiores en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en pacientes insuficientes renales y no puede ser eliminado por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100%. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes de 55 años de edad y más con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Forma de administración: Tomar un comprimido, una vez al día con líquido, con o sin alimentos.
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Hipertensión arterial: La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg, una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento

Prevención de eventos cardiovasculares: La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la de la morbilidad cardiovascular.
Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la presión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda comenzar con dosis bajas, 20 mg es lo recomendado (medio comprimido de TELLMI). No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: TELLMI está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de TELLMI en niños y adolescentes menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Trastornos obstructivos biliares
- Insuficiencia hepática grave

El uso concomitante de TELLMI con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a

<1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Pocos frecuentes: Infecciones urinarias (incluyendo cistitis), infecciones del tracto respiratorio superior (p.ej., faringitis, sinusitis), anemia, hiperkalemia, insomnio, depresión, síncope, vértigo, bradicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, disnea, tos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, prurito, hiperhidrosis, rash, dolor de espalda (ciática), espasmos musculares, mialgia, disfunción renal incluyendo falla renal aguda, dolor de pecho, astenia, aumento de creatinina plasmática.

Raros: Sepsis, eosinofilia, trombocitopenia, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, hipoglicemia (en diabéticos), ansiedad, somnolencia, problemas visuales, taquicardia, boca seca, malestar estomacal, disgeusia, desórdenes hepáticos, función hepática anormal, angioedema, eczema, eritema, urticaria, erupción medicamentosa, dermatosis tóxica, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de tendones (parecido a dolor por tendinitis), enfermedad parecida a la influencia, disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea.

Muy raros: Enfermedad pulmonar intersticial.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática: TELLMI no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave, ya que, telmisartán se elimina principalmente con la bilis.
Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido.
TELLMI debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Hipertensión renovascular: En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiostensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal: Cuando se administra TELLMI a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración de TELLMI en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular: En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de TELLMI. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de TELLMI. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de la administración de TELLMI.

Bloqueo dual del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

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

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiostensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o raramente, falla renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antibiabéticos: En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con TELLMI. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia: El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación riego-beneficio cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:
- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años).
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus y trimetoprim).
- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular, deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (p.ej., enfermedades infecciosas), lisis celular (p.ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo intenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en pacientes de riesgo.

Diferencias étnicas: Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial, en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otros: Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como p.ej., con TELLMI, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

No existen datos suficientes sobre la utilización de TELLMI en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

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

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia: Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar TELLMI durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Interacciones:

Digoxina:
Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia. El riesgo puede aumentar en caso de tratamiento combinado con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus y trimetoprim).

La incidencia de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en caso de combinarse los tratamientos anteriormente mencionados. El riesgo es particularmente alto en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio y al combinarse con sustitutivos de la sal que contienen potasio. La combinación con inhibidores de la ECA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), p.ej., conlleva menor riesgo, siempre y cuando se sigan de forma estricta las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio: Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos)

pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios la administración conjunta de telmisartán y ramipril, condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC0-24 y Cmax de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa): Los tratamientos anteriores con altas dosis de diuréticos tales como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazida) pueden producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar tratamiento con telmisartán.

A tener en cuenta el uso concomitante:

Otros agentes antihipertensivos:
El efecto hipotensor de telmisartán puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

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

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Corticoesteroides (administración sistémica): Disminución del efecto hipotensor.

Sobredosificación:

La información disponible en relación a la sobredosis en humanos es limitada.

Síntomas: Las manifestaciones más destacables de una sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

Tratamiento de la sobredosis: Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe ser estrechamente monitorizado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosificación. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos en suero.
En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

TELLMI D

Antihipertensivo / Diurético

Bibliografia:

1. Ficha técnica producto original Telmisartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 80 mg/ 12,5 mg. European Medicines Agency (EMA), [en línea], http://www.ema.europa.eu/

Descripcion:

TELLMI-D es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida.

Composición:

Cada comprimido de 40/12,5 contiene:

Telmisartán	40 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Excipientes c.s	

Cada comprimido de 80/12,5 contiene:

Telmisartán	80 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Excipientes c.s	

Presentaciones:

TELLMI-D 40/12,5 mg: Envase con 30 comprimidos
TELLMI-D 80/12,5 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

TELLMI-D es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. TELLMI-D una vez al día produce reducciones eficaces y suaves de la presión arterial dentro del rango de dosis terapéuticas.

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT1), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido, ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la

renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos, inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4 - 8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80%, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote. En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrólitos aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido, al parecer, al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6 - 12 horas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Se desconocen, por el momento, los efectos de la asociación a dosis fijas de telmisartán e hidroclorotiazida (TELLMI-D) sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán carece de efecto sobre las respectivas farmacocinéticas de estos dos fármacos, en individuos sanos.

Absorción
- Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5 - 1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis de 40 mg y 160 mg fue 42% y 58% respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán con una reducción del área bajo la curva concentración plasmática/tiempo (AUC) de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19% después de una dosis de 160 mg. Tres horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si telmisartán se administra en ayunas o con alimento. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20 – 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (Cmáx y AUC) con dosis progresivamente mayores.

Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.
- Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de TELLMI-D, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0 – 3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60%.

Distribución
-Telmisartán: Se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de aproximadamente 500 litros indicando una unión tisular adicional.
-Hidroclorotiazida: La unión a las proteínas plasmáticas es del 68% y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 1,14 L/kg.

Biotransformación
- Telmisartán: Se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos. Después de una dosis única de telmisartán marcado con C14, el glucurónido representa aproximadamente el 11% de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.
- Hidroclorotiazida: No se metaboliza en el ser humano.

Eliminación
- Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C14 la mayor parte de la dosis administrada (>97%) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina sólo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es >1500 mL/min. La semivida de eliminación terminal fue >20 horas.
- Hidroclorotiazida: Se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 – 300 mL/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

TELLMI-D, en asociación a dosis fijas (40 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida y 80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida), está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Forma de administración: Tomar un comprimido una vez al día con líquido, con o sin alimentos.
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
TELLMI-D debe tomarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

- TELLMI-D 40 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con TELLMI 40 mg.

- TELLMI-D 80 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con TELLMI 80 mg.

Poblaciones especiales:
- Pacientes con insuficiencia renal: Se aconseja una monitorización periódica de la función renal.
- Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de TELLMI-D una vez al día. TELLMI-D no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis.
- Población pediátrica: La seguridad y la eficacia de TELLMI-D en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de TELLMI-D con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (VFG < 60 mL/min/1.73 m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Comunes: Mareo.
- Pocos comunes: Hipokalemia, ansiedad, síncope, parestesia, vértigo, taquicardia, arritmias, hipotensión, hipotensión ortostática, dispnea, diarrea, boca seca, flatulencia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, disfunción eréctil, dolor de pecho, aumento de ácido úrico en la sangre, infeccione del tracto respiratorio superior, infecciones urinarias del tracto inferior (incluyendo la cistitis), anemia, hiperkalemia, bradicardia, tos, disfunción renal (incluyendo falla renal aguda), astenia.
- Raros: Bronquitis, faringitis, sinusitis, exacerbación o activación del lupus eritematoso, hiperuricemia, hiponatremia, depresión, insomnio, alteraciones del sueño, problemas visuales, visión borrosa, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis, función heática anormal, desórdenes hepáticos, angioedema, eritema, prurito, rash, hiperhidrosis, urticaria, artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, enfermedades parecidas a influenza, aumento de fosfocreatina quinasa sanguínea, aumento de enzimas hepáticas, sepsis, eosinofilia, trombocitopenia, hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, hipoglicemia (en pacientes diabéticos), somnolencia, enfermedad pulmonar intersticial, malestar estomacal, eczema, erupción medicamentosa, dermatosis tóxica, artrosis, dolor de tendón, disminución de hemoglobina.

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

Descripción de determinadas reacciones adversas:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de

cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Si el paciente ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o alguna otra sustancia, ya sea alimento, preservantes, colorantes u saborizantes, debe descontinuar su uso y evaluar.

Insuficiencia hepática: TELLMI-D no debe administrarse en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave, ya que, telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento de telmisartán reducido.

Además, TELLMI-D debe utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que, pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con TELLMI-D en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal: TELLMI-D no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). No se dispone de experiencia respecto a la administración TELLMI-D en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. La experiencia con TELLMI-D en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con función renal insuficiente puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos.

Hipovolemia intravascular: En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de TELLMI-D.

Bloqueo dual del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo, bajo la supervisión de un especialista, sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiostensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento se ha asociado con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o raramente falla renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de TELLMI-D.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica, mitral o con cardiomiopatía hipertrófica

obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y en tratamiento con telmisartán puede aparecer hipoglucemia.
Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.
Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en TELLMI-D no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desbalance hidroelectrolítico: Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrólitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrólitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de indicio de desequilibrio de líquidos o de electrólitos la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos

- Hipopotasemia: Si bien puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrólitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH).

- Hiperpotasemia: A la inversa, es posible una hiperpotasemia debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de TELLMI-D. Si bien no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con TELLMI-D, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Con TELLMI-D deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

- Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica: No existe evidencia de que TELLMI-D reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general, el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

- Hipercalcemia: Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- Hipomagnesemia: Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia.

Lactosa monohidrato: Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa y/o a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Diferencias étnicas: Al igual que sucede con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente, menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otros: Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos la hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del

lupus eritematoso sistémico.
Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos.
Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo.
Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado: La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como por ejemplo con TELLMI-D, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de TELLMI-D en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas, deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (falla renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.
Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.
La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.
La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:
Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar TELLMI-D durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.
La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. A dosis altas, las tiazidas provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de TELLMI-D durante la lactancia. En caso de utilizar TELLMI-D durante la lactancia, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

Interacciones:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio sérico así como de su toxicidad. Se han notificado asimismo casos raros con antagonistas del receptor angiotensina II (incluyendo TELLMI-D). No se recomienda la administración conjunta de litio con TELLMI-D. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia: (p.ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados). Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia: (p.ej. inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica).

Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia, con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a aumentos del potasio sérico y por lo tanto, no se recomienda.

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del electrocardiograma (ECG) cuando TELLMI-D se administra con estos medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p.ej., glucósidos, digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que, la hipopotasemia es un factor de predisposición de torsades de pointes.
- antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- algunos antipsicóticos (p.ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- otros (p.ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Glucósidos digitálicos: La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos.

Digoxina: Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Otros agentes antihipertensivos: Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

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

Antidiabéticos (orales e insulina): Puede ser necesario un ajuste de dosis del antidiabético.

Metformina: Debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y colestipol: La abosrción de la hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs): El tratamiento con AINEs (ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos, antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Aminas presoras (p.ej., noradrenalina): El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej., tubocurarina): Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (p.ej., probenecid, sulfinpirazona, alopurinol): Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que, la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfinpirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, los niveles de éste en suero, deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Beta-bloqueadores y diazóxido: El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos (p.ej., atropina, biperideno): Pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos (p.ej., ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de estos fármacos, potenciando así sus efectos mielosupresores.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Sobredosificación:

La información disponible de sobredosis con telmisartán en humanos es limitada. No se ha establecido el grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Síntomas: Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrólitos (hipopotasemia, hipocloremia) e

hipovolemia como resultado de diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede tener como consecuencia espasmos musculares y/o arritmia acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento de la sobredosis: Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

TIOF

Antiglaucomatoso

Descripcion:

TIOF contiene timolol, un bloqueador beta-adrenérgico no selectivo, para el tratamiento del glaucoma.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Tiof 0,5%: Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Timolol es un agente beta-bloqueador adrenérgico no selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca, anestésica local o estabilizante de la membrana.

Timolol solución oftálmica, administrado tópicamente en el ojo, es capaz de reducir la presión intraocular (PIO), tanto en pacientes que presentan la PIO elevada como en aquellos que la tienen normal, este o no acompañada de glaucoma.

La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogenia glaucomatosa de la pérdida del campo visual. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor será la probabilidad de pérdida del campo visual y daño al nervio óptico.

Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor beta simpático (tanto $beta_1$ y $beta_2$) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida. Este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Timolol
En un estudio de concentraciones de la droga en plasma realizado con seis pacientes, a los cuales se les

administro timolol solución oftálmica al 0,5% dos veces al día. Se observó un peak de concentración plasmática tras la administración en la mañana de 0,46 ng/mL y de 0,35 ng / mL tras la administración en la noche.

El inicio de la reducción de la presión intraocular tras la administración de timolol solución oftálmica generalmente se pueden detectar dentro de una hora y media después de la aplicación. El efecto máximo se produce generalmente en una a dos horas después de la administración y la disminución de la presión intraocular se puede mantener por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos
No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia en los ancianos en comparación a los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos
La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto o glaucoma afáquico.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos: 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.
No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Carcinogenesis:

La administración de timolol por vía oral a ratas en dosis de 300 mg / kg / día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal en ratas. Los feocromocitomas producidos con altísimas dosis no fueron observados en ratas, a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

La administración de por vida en ratones (vía oral), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de los tumores pulmonares malignos y benignos, pólipos uterinos y adenocarcinomas mamarios benignos en ratones hembra, pero no a dosis de 5 o 50 mg / kg / día (aproximadamente 700 o 7.000, respectivamente, a la exposición sistémica tras la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). La mayor incidencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con elevaciones de prolactina en suero en ratones hembra, a los cuales se les administro timolol por vía oral a dosis de 500 mg / kg / día, pero no en dosis de 5 o 50 mg / kg / día.

En mujeres que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de timolol (el máximo recomendado), no presentaron cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina.

Timolol carece de potencial mutagénico en ratones, demostrado en los ensayos in vivo de micronúcleos, en el ensayo citogenético (con dosis de hasta 800 mg / kg) y en el ensayo in vitro de transformación de células neoplásicas (dosis de hasta 100 mcg / mL). En la prueba de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, (5.000 o 10.000 mcg / placa), se asociaron con aumentos estadísticamente significativos de las reversiones observadas con la cepa TA100, pero no en las otros tres cepas. En los ensayos con la cepa TA100, no se constató ninguna relación dosis-respuesta, y la relación entre la prueba de reversiones y el control no se llegó a 2 (una proporción de 2 generalmente se considera el criterio de un test de Ames positivo).

Estudios con timolol en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos y/o hembras a dosis de de hasta 21.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la máxima dosis oftálmica recomendada en humanos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en aproximadamente uno de cada ocho pacientes, han sido ardor y picor tras la administración.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con menor frecuencia tras la administración ocular de timolol solución oftálmica:

General: cefalea, astenia / fatiga, y dolor torácico.

Cardiovascular: Bradicardia, arritmias, hipotensión, hipertensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebro-vascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la angina de pecho, palpitaciones, paro cardíaco, edema pulmonar, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, y manos y pies fríos.

Digestivo: náuseas, diarrea, dispepsia, anorexia, y sequedad de boca.

Inmunológica: lupus eritematoso sistémico.

Sistema nervioso / psiquiátrica: Mareos, aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, parestesias, somnolencia, insomnio, pesadillas, cambios de conducta y trastornos psíquicos como la depresión, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo y pérdida de memoria.

Piel: Alopecia y erupción similar a la psoriasis o exacerbación de la psoriasis.

Hipersensibilidad: Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, urticaria y erupción cutánea localizada y generalizada.

Respiratorio: Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, disnea, congestión nasal, tos e infecciones respiratorias.

Endocrino: Enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos.

Sentidos: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dolor ocular, secreción (Por ejemplo, formación de costras), sensación de cuerpo extraño, picazón y lagrimeo y resequedad en los ojos; ptosis, disminución de la sensibilidad corneal; edema macular quístico, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía; seudopenfigoide; desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración y tinnitus.

Urogenitales: fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia, y la enfermedad de Peyronie.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos, tras la administración tópica timolol se absorbe a nivel sistémico. Reacciones adversas descritas tras la administración oral de los beta-bloqueadores adrenérgicos; pueden suscitarse tras la administración tópica de timolol. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca, se han reportado después de la administración sistémica u oftálmica de timolol.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación sanguínea en personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los beta-bloqueadores adrenérgicos antes de la cirugía. En caso de ser necesario, los efectos de los beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los beta-bloqueadores adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

Debido a los potenciales efectos de los bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgieran signos o síntomas que evidenciaran la reducción del flujo sanguíneo cerebral después de haber iniciado el tratamiento con timolol solución oftálmica, una terapia alternativa debe ser considerada para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de recipientes multi-dosis de distintos productos oftálmicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenía una enfermedad corneal concurrente o una perturbación de la superficie epitelial ocular.

Desprendimiento coroideo después de procedimientos de filtración se ha comunicado con la administración de soluciones oftálmicas destinadas a disminuir la producción del humor acuoso (por ejemplo, timolol).

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo, para esto requiere de constricción de la pupila. Timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila. Timolol solución oftálmica no se debe utilizar como monoterapia para tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado.

Los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más sensibles a repetir o experimentar una reacción alérgica a alérgenos similares.

Mientras se encuentre en tratamiento con medicamentos beta-bloqueadores, estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos puede potenciar la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser instruidos para evitar el contacto de la punta del gotario con los ojos o las estructuras cercanas al ojo, si la punta del gotario entra en contacto con el ojo o sus estructuras, se puede contaminar la solución oftálmica por bacterias comunes, las que pueden causar infecciones oculares. Serios daños en el ojo y la subsiguiente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

Los pacientes deben saber que si se someten a cirugía ocular o si llegan a desarrollar una enfermedad ocular durante el tratamiento con timolol solución oftálmica (Por ejemplo, un traumatismo o una infección), se debe buscar inmediatamente el consejo médico para ver la conveniencia de continuar con el tratamiento.

Los pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular (en segundo o tercer grado) o con insuficiencia cardiaca deben ser advertidos de no usar este producto.

Los pacientes deben ser advertidos de que este producto contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por los lentes de contacto suaves. Las lentes de contacto deben ser removidos antes de la administración de la solución. Los lentes se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración timolol solución oftálmica

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios en animales con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Timolol solución oftálmica debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Timolol se ha detectado en la leche materna luego de la administración oral u ocular. Debido al riesgo de reacciones adversas producto de la administración de timolol solución oftálmica; se aconseja administrar a las mujeres que dan de mamar sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se

recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis accidental de timolol solución oftálmica, dando lugar a reacciones adversas similares a las observados con los agentes beta bloqueadores adrenérgicos, administrados por vía sistémica, tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. El tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Una sobredosis fue notificada con la ingesta de comprimidos de timolol en una mujer de 30 años de edad (650 mg) y con antecedentes de bloqueo cardíaco. Ella se recuperó sin tratamiento, pero en aproximadamente dos meses después de la sobredosificación desarrollado latido irregular del corazón, hipertensión, mareos, tinitus, fatiga, aumento del pulso, y bloqueo cardíaco.

Estudios in Vitro han demostrado que timolol es diálisable, sin embargo, en un estudio de pacientes con insuficiencia renal, demostró que timolol no se dializa con facilidad

Almacenaje:

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

TIOF MAX

Antiglaucomatoso

Bibliografia:

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

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

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

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

Descripcion:

TIOF MAX contiene dorzolamida-timolol-brimonidina, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual.

Composición:

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

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

Presentaciones:

TIOF MAX: Frasco de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Brimonidina tartrato
El tartrato de brimonidina es un potente y selectivo agonista de los receptores adrenérgicos con una afinidad 1.000 veces mayor por el receptor 2 que por el receptor 1; comparativamente es 7-12 veces más selectivo que clonidina y 23-32 veces más selectivo que apraclonidina (p-aminoclonidina) sobre el receptor 2.
Brimonidina es un fármaco con propiedades altamente lipofílicas cuya principal vía de penetración ocular luego de su administración tópica es a través de la córnea.
Los adrenoreceptores 2 se localizan en gran número sobre células epiteliales del iris y del cuerpo ciliar, pero también en neuronas simpáticas postganglionares, músculo ciliar, retina y epitelio pigmentado de la retina. Los principales cambios inducidos por la unión de brimonidina al receptor 2 son la disminución de la liberación de catecolaminas en iris y cuerpo ciliar y la acumulación de AMPc en iris y células del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con la subsecuente menor producción de humor acuoso y facilitamiento del flujo uveoescleral, lo que reduce le presión intraocular. La administración tópica de brimonidina resulta en niveles de droga adecuados para activar los receptores 2 localizados en el segmento posterior del ojo, pero no se pudo demostrar vasoconstricción en un modelo diseñado para examinar la microvasculatura retiniana.
La brimonidina ha demostrado tener un efecto neuroprotector en modelos experimentales en ratas con daño mecánico en el nervio óptico.
La administración 2 veces al día en ojos glaucomatosos de monos cynomolgus redujo la presión intraocular hasta en un 49%, con la duración de dicho efecto hasta por 18 horas. En humanos, la aplicación tópica de brimonidina redujo la PIO en el lapso de 1 hora, con un efecto máximo en 2 a 3 horas y hasta 10 a 14 horas después de la instilación. El esquema sugerido de dosificación cada 8-12 horas proviene de esta evidencia.
Para la brimonidina y sus metabolitos, la principal vía de excreción es la renal.

Timolol maleato
Timolol es un betabloqueador no selectivo de receptores 1 y 2 que reduce tanto la presión intraocular elevada como la PIO normal.
Luego de la aplicación tópica de una gota de maleato de timolol, se detecta reducción de la PIO dentro de la primera hora, con efecto máximo a las 2 a 4 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la presión intraocular por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis. Al iniciar tratamiento se puede lograr una disminución en la presión intraocular de más de un 40%, pero a largo plazo disminuye el efecto del medicamento y sólo puede esperarse una reducción del 20 al 25%.
El maleato de timolol produce un efecto hipotensor en el ojo contralateral no tratado, que puede ser debido a una acción sistémica o a un efecto sobre vías nerviosas comunes a ambos ojos.
El medicamento puede absorberse sistémicamente y provocar una disminución de la frecuencia cardíaca, arritmias cardíacas y espasmo bronquial.
El mecanismo exacto de su efecto hipotensor ocular no se ha establecido, pero se cree que se debe a una disminución en la producción de humor acuoso.
El maleato de timolol reduce la presión intraocular ejerciendo poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila o sobre la acomodación.

Dorzolamida clorhidrato
Dorzolamida inhibe la anhidrasa carbónica (AC), enzima ampliamente distribuida en el organismo. Para determinar el potencial de inhibición sobre la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica de dorzolamida, se midieron las concentraciones del medicamento y de su metabolito en eritrocitos y en plasma. Durante la administración crónica, la dorzolamida se acumula en los eritrocitos como resultado de su unión selectiva con la AC-II, mientras que en el plasma se mantienen concentraciones muy bajas del medicamento libre. El medicamento primario forma un solo metabolito n-desacetilado que inhibe menos a la AC-II, e inhibe además otra isoenzima menos activa, la AC-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a proteínas plasmáticas (33% aproximadamente), y la mayor parte es excretada en la orina, sin cambios; el metabolito también es excretado por esta vía. Después de suspender su administración, dorzolamida abandona los eritrocitos en forma no lineal, con rápida disminución inicial de su concentración, seguida de una fase de eliminación más lenta con una semivida aproximada de cuatro meses.
Cuando se administró dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras la administración tópica ocular prolongada, se llegó al estado de equilibrio en 13 semanas. En dicho estado prácticamente no se detectó medicamento libre ni su metabolito en el plasma y la inhibición de la AC en los eritrocitos fue menor que la necesaria para producir efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración.
Se observaron efectos farmacocinéticos similares tras la administración tópica crónica de clorhidrato de

dorzolamida. Aunque algunos pacientes de edad avanzada con deterioro renal (depuración de creatinina de 30-60 ml/min) tuvieron concentraciones más altas del metabolito en los eritrocitos, no hubo cambios significativos en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos colaterales sistémicos de importancia clínica atribuibles a esa diferencia.

A nivel ocular, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual. Tras su administración tópica, la combinación fija dorzolamida-timolol-brimonidina disminuye la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo mayor en la patogenia de la lesión del nervio óptico y de la pérdida de campo visual por glaucoma. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor es la probabilidad de daño.
Con el objetivo de evaluar la penetración de la solución a través de la córnea, un estudio farmacocinético evaluó el coeficiente de partición de los componentes de una solución oftálmica en combinación fija de brimonidina, timolol y dorzolamida, y la concentración máxima en humor acuoso (HA) para cada uno de ellos. La concentración final para cada fármaco en HA fue valorada por difusión pasiva en modelo de conejo. Las concentraciones máximas alcanzadas en HA para brimonidina, dorzolamida y timolol fueron a los 15, 90 y 60 minutos respectivamente. La combinación fija de brimonidina-dorzolamida-timolol fue compatible y biodisponible para el control y manejo de la presión intraocular y del glaucoma.
Un estudio clínico realizado en 112 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular comparó la eficacia y seguridad de la combinación fija de timolol 0.5%, dorzolamida 2% y brimonidina 0.2% en solución oftálmica versus una combinación fija de timolol 0.5% y dorzolamida 2%. La combinación fija triple fue significativamente más eficiente en la reducción de la presión intraocular promedio desde el inicio, y durante los seis meses que duró la investigación.

Indicaciones:

TIOF MAX es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica
Uso: Oftálmico
Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

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

Contraindicaciones:

TIOF MAX está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula.
TIOF MAX no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.
TIOF MAX está contraindicado en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, bradicardia sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas con TIOF MAX para evaluar su potencial sobre estos efectos.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios sistémicos adversos más frecuentemente reportados por el uso de brimonidina tópica son boca seca, somnolencia y/o fatiga, esto debido a que brimonidina es altamente lipofílica con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos en el sistema nervioso central.
Los efectos secundarios tópicos adversos reportados más frecuentemente por el uso de timolol son hiperemia y ardor ocular, y se han reportado reacciones alérgicas que incluyen blefaroconjuntivitis y blefaritis alérgicas; se han reportado también casos de conjuntivitis folicular aguda, espasmo bronquial (principalmente en pacientes con enfermedades broncoespásticas preexistentes), insuficiencia respiratoria y disnea.
Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la aplicación de dorzolamida son ardor ocular transitorio, distorsión del gusto, erosión corneal, inyección conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y comezón ocular.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:
No existen datos disponibles.

Precauciones y Advertencias:

Los agentes betabloqueadores tienen efectos potenciales sobre la presión sanguínea y el pulso, por lo que deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular.
TIOF MAX se debe usar con cuidado en pacientes con daño hepático o renal, ya que no existen estudios en pacientes de estas características.
Debe usarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral coronaria, fenómeno de Raynaud e hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

Embarazo y Lactancia:

No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas acerca del efecto de brimonidina, dorzolamida ni timolol sobre el desarrollo del feto, aunque en modelos animales se ha demostrado que brimonidina atraviesa la barrera placentaria.
Por tanto, el uso de TIOF MAX durante el embarazo sólo se justifica cuando los beneficios potenciales para la madre sean mayores que el riesgo potencial para el feto. No se recomienda el uso de TIOF MAX durante la lactancia.

Interacciones:

Brimonidina atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y puede causar por sí solo efectos sobre el sistema nervioso central; se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo con fármacos depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides y anestésicos) cuando se utilice TIOF MAX.
Los anestésicos tópicos pueden aumentar la absorción de las drogas tópicas y favorecer la aparición de los efectos adversos del timolol.
El uso concomitante de agentes betabloqueadores con digitálicos o calcioantagonistas puede tener efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular. Si se administra un betabloqueador junto con drogas depletoras de catecolaminas, como la reserpina, pueden producirse efectos aditivos que favorezcan la ocurrencia de hipotensión arterial y/o bradicardia, que pueden ocasionar vértigo, síncope o hipotensión postural.
Los betabloqueadores tópicos pueden tener efectos aditivos con los betabloqueadores sistémicos.

Sobredosificación:

No existe información acerca de intoxicación por el uso tópico de TIOF MAX.
La sobredosificación tópica puede favorecer la aparición de los efectos secundarios y adversos locales y sistémicos.

No hay datos disponibles en relación con la sobredosis en humanos.
En caso de ingesta accidental, administre líquidos orales para diluirlo.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco. Descartar el remanente.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TIOF PLUS

Antiglaucomatoso

Descripcion:

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

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Dorzolamida (como Clorhidrato) 2 g
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL de solución oftálmica

Propiedades Farmacológicas:

TIOF PLUS es una combinación de un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica como dorzolamida y un agente beta-bloqueador adrenérgico tópico como timolol.

Los beta-bloqueadores se consideran los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular. La adición de un segundo fármaco, como un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se considera cuando se requiere un mayor control sobre la presión intraocular.

Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que propranolol cuando se administra sistemicamente, no posee actividad simpaticomimética intrínseca. Se ha demostrado que este compuesto posee un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías. Timolol disminuye la presión intraocular en conejos, estos sean sanos o glaucomatosos. Finalmente, Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ambos componentes disminuyen la presión intraocular, poseen efectos aditivos sobre la disminución de la PIO debido a sus distintos mecanismos de acción sobre la reducción de la secreción de humor acuoso.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor b simpático (tanto $beta_1$ y $beta_2$) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida, este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

La anhidrasa carbónica es una enzima que se encuentra en varios tejidos del cuerpo, entre ellos los ojos; su función es catalizar la reacción de hidratación del dióxido de carbono y deshidratación del ácido carbónico.

Dorzolamida es un inhibidor específico de la anhidrasa carbónica II, la inhibición de esta enzima en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente secundaria a una disminución de la formación de bicarbonato, con la subsecuente disminución en el transporte de iones sodio y fluidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Dorzolamida
Cuando se aplica dorzolamida tópicamente, alcanza la circulación sistémica. Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante una dosificación crónica como resultado de la unión a la anhidrasa carbónica II (CA II). La droga produce un metabolito N-desetilado, que inhibe la CA-II, menos potentemente que la droga sin metabolizar, pero que también inhibe la CA-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a la CA-I. Las concentraciones de dorzolamida y del metabolito en el plasma están generalmente en el límite de cuantificación (15 nM). Dorzolamida se une parcialmente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%).

Dorzolamida y su metabolito son principalmente excretados por la orina. Cuando ya no se administra más Dorzolamida, la droga tiene una rápida declinación en una primera fase, luego tiene una fase de eliminación lenta que tiene una vida media de eliminación de alrededor de 4 meses.

Timolol
En un estudio de concentraciones de droga en el plasma en seis pacientes, se utilizó administración tópica de Timolol 0,5% solución oftálmica dos veces al día. Se observó un peak de concentración en el plasma a la mañana siguiente de 0,46 ng/mL.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos: La eficacia y seguridad del medicamento es similar tanto en pacientes geriátricos como en los pacientes más jóvenes, lo que sugiere la falta de necesidad de ajuste de dosis. Sin embargo, se sugiere supervisión periódica en pacientes con antecedentes renales y/o hepáticos.

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de la combinación no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad.

Insuficiencia renal: Debido a la excreción renal de dorzolamida y su metabolito, la combinación de dorzolamida con timolol no se recomienda en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 mililitros / minuto (ml / min). Datos farmacocinéticos o clínicos del uso de la combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, no están disponibles.

Insuficiencia hepática: Se recomienda precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Como dorzolamida y timolol experimenta un metabolismo hepático, sería prudente evitar la combinación en pacientes con enfermedad hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve, debe llevarse a cabo supervisión periódica para evitar la respuesta exagerada en la disminución de la presión intraocular y la toxicidad durante la terapia tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es aprobada.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos:1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.
No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Reacciones Adversas:

Aproximadamente el 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron alteración del gusto (amargo, ácido, o inusual gusto), ardor y/o picazón ocular en hasta un 30% de los pacientes.

Hiperemia conjuntival, visión borrosa, queratitis superficial o picor ocular se ha informado de entre un 5% a un 15% de los pacientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en el 1 a 5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión borrosa, secreción conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, conjuntivitis, erosión corneal, escozor corneal, opacidad del cristalino, tos, mareo, sequedad de ojos, dispepsia, desechos de ojos, secreción ocular, dolor ocular, lagrimeo ocular, edema palpebral, eritema palpebral, exudado párpado / escalas, dolor o malestar de los párpados, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, síntomas de gripe, coloración del núcleo del cristalino, opacidad del cristalino, náuseas, faringitis, cataratas subcapsulares, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, defectos del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos se han producido con una incidencia inferior al <1%, o han sido reportados como experiencia post comercialización, estos efectos son: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, dolor de pecho, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, depresión, diarrea, sequedad de boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto de miocardio, congestión nasal, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se han reportado producto de la administración de la combinación dorzolamida-timolol.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

TIOF PLUS contiene dorzolamida, una sulfamida, y timolol, un beta-bloqueador adrenérgico, y aunque se administra por vía oftálmica, ambos principios activos se absorben a nivel sistémico. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que son atribuibles a las sulfonamidas y / o a la administración sistémica de beta-bloquedores adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada a insuficiencia cardiaca, reacciones que se han reportado tras la administración oftálmica de timolol.

Raramente se han producido muertes, debido a reacciones severas a las sulfonamidas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. La sensibilización puede recurrir cuando un grupo de las sulfamidas es re-administrada independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de esta preparación.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en las personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores por un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los receptores beta-adrenérgicos antes de la cirugía. Si es necesario durante la cirugía, los efectos de la beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

No ha sido estudiado el efecto de Dorzolamida en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 mL/min.). Como Dorzolamida y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

No existen estudios con Dorzolamida en pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, se debe usar con precaución en este tipo de pacientes.

Se han informado efectos adversos oculares con la administración crónica de Dorzolamida, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales, algunas de estas reacciones tuvieron el curso de una reacción alérgica y cesaron con la suspensión del medicamento.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

La combinación de timolol con dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han reportado casos de desprendimiento de coroides después de procedimientos de filtración junto con terapia que reduce la secreción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de productos tópicos oftálmicos, disponibles en contenedores multi-dosis. Estos contenedores se habían contaminado inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Hay un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. Administre con precaución a este grupo de pacientes.

No hay información respecto al uso de Dorzolamida solución oftálmica en los pacientes que utilizan lentes de contacto. Los lentes de contacto blandos pueden absorber el cloruro de benzalconio que contiene la formulación de Dorzolamida.

Si se emplean 2 o más medicamentos tópicos oftálmicos, se deben administrar con un intervalo de 10 minutos, por lo menos, entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Clasificado en Categoría C. Se han realizado estudios en ratas con Dorzolamida, con dosis de 31 veces lo recomendado por vía oftálmica en el humano, se han encontrado malformaciones a nivel vertebral, disminución en el peso y desarrollo de los fetos. Estudios de teratogenicidad con Timolol en monos, ratas y conejos con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Dorzolamida / timolol se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Puesto que se desconoce si la Dorzolamida es excretada en la leche materna, y Timolol si se ha encontrado en leche materna luego de administraciones orales o por vía ocular, se aconseja administrar a las mujeres durante la lactancia sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando la combinación se administra concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, existe un potencial de efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos por inhibición de la anhidrasa carbónica. La administración concomitante de dorzolamida / timolol por vía oftálmica e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no es recomendable.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

No hay datos disponibles sobre la sobredosis humana con timolol – dorzolamida administrados por vía oftalmica.

Síntomas que podrían aparecer tras una sobredosificación son compatibles con la sintomatología tras una sobredosis sistémica de beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, estos signos incluyen desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado de acidosis, mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Se deben vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (principalmente el potasio) y el pH sanguíneo.

Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no es diálisable fácilmente.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No congelar.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco.

TRAVOF SP

Antiglaucomatoso

Bibliografia:

1) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea] <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01199001/FT_01199001.html>.

2) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. U.S. Food & Drug Administration (FDA), [en línea] <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021257s025lbl.pdf>.

3) El roy Dixon, MD, Theresa Landry, PhD et. al - A 3-month safety and efficacy study of travoprost 0,004% ophthalmic solution compared with timolol in pediatric patients with glaucoma or ocular hipertensión - Published by Elservier Inc. on behalf of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [en línea] <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.07.202>

Descripcion:

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2 , es un agonista completo de alta selectividad. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y es un agente hipotensor ocular, estructural y farmacológicamente relacionado con otros agentes de esta clase (por ejemplo, Latanoprost).

Composición:

Cada 1 ml (32 gotas) de solución oftálmica contiene:
Travoprost 0,04 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:
Travoprost 0,004 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

Envase de 2,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos-preparados antiglaucoma y mióticos-análogos prostaglandinas.
Código ATC: S01E E04

Mecanismo de acción:
Travoprost, un análogo de la prostaglandina F_2 , es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. La reducción de la presión intraocular en humanos se inicia aproximadamente 2 horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. Con una única dosis pueden mantenerse descensos significativos de la presión intraocular durante periodos superiores a 24 horas.

Población pediátrica:
La eficacia de travoprost solución oftálmica en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a menores de 18 años de edad se demostró en un estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración con travoprost en comparación con timolol en 152 pacientes diagnosticados con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico. Los pacientes recibieron travoprost 0,004% una vez al día o timolol 0,5% (o 0,25% en sujetos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la presión intraocular (PIO) con respecto a la basal en la semana 12 del estudio. Las reducciones de la PIO media fueron similares en los grupos de travoprost y timolol (ver Tabla 1).

En los grupos de edad de 3 a <12 años (n=36) y de 12 a <18 años (n=26), la reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de travoprost fue similar a la del grupo de timolol. La reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de edad de 2 meses a <3 años fue de 1,8 mmHg en el grupo de travoprost y 7,3 mmHg en el grupo de timolol. Las reducciones de PIO para este grupo se basaron solamente en 6 pacientes del grupo de timolol y en 9 pacientes del grupo de travoprost, donde 4 pacientes del grupo de travoprost frente a 0 pacientes del grupo de timolol, no experimentaron una reducción significativa de la PIO media en la semana 12. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.

El efecto sobre la PIO se vio tras la segunda semana de tratamiento y se mantuvo constante a lo largo de las 12 semanas de duración del estudio para todos los grupos de edad.

Tabla 1

Comparación del cambio en la PIO media con respecto a la Basal (mmHg) en la semana 12

Travoprost		**Timolol**			
N	Media (SE)	N	Media (SE)	Diferencia Media	(95% CI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1 1,0)

SE = Error Estándar; CI = Intervalo de Confianza
Diferencia Media Travoprost - Timolol. Estimaciones basadas en medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que tiene en cuenta las medidas de PIO correlacionadas por paciente cuyo diagnostico primario y estrato de PIO basal están en el modelo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Travoprost es un profármaco en forma de éster. Se absorbe a través de la córnea en la que el éster isopropílico se hidroliza a ácido libre activo.

Distribución:
Con la administración oftálmica de travoprost, se ha demostrado una baja exposición sistémica al ácido libre activo. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre se observan entre 10 y 30 minutos después de la administración de la dosis. Los niveles plasmáticos descienden rápidamente antes de 1 hora tras la administración. No se ha podido determinar la semivida de eliminación del ácido libre activo en humanos debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a su rápida eliminación tras la administración oftálmica.

Biotransformación:
El metabolismo es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de la prostaglandina endógena F_2 que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis -oxidativa de la parte superior de la cadena.

Eliminación:
El ácido libre de travoprost y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Travoprost se ha

estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 mL/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica:
La tendencia general muestra que la exposición plasmática al ácido libre de travoprost tras administración oftálmica de travoprost es extremadamente baja en todos los grupos de edad evaluados.

Indicaciones:

Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.
Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses de edad a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópico oftálmico.
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual: La dosis usual es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrado en la noche. La dosis no debe exceder de una vez al día, puesto que se ha demostrado que con más frecuencia la administración de Travoprost puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular.
Luego de la administración es aconsejable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y la probabilidad de reacciones adversas sistémicas.
Travoprost puede ser utilizado simultáneamente con otros medicamentos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un fármaco por vía oftálmica, la aplicación de los medicamentos debe espaciarse por lo menos en cinco (5) minutos.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).
Cuando Travoprost vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciarse la administración de Travoprost al día siguiente.

Población pediátrica:
Se puede utilizar Travoprost en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a <18 años con la misma posología que en adultos. Sin embargo, los datos en el grupo de edad de 2 meses a <3 años son limitados.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Travoprost en niños menores de 2 meses.

Contraindicaciones:

Travof® SP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	hipersensibilidad, alergia estacional
Trastornos psiquiátricos	No conocida	depresión, ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	cefalea
	Raras	mareo, defecto del campo visual, disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	hiperemia ocular
	Frecuentes	hiperpigmentación del iris, dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, prurito en el ojo, irritación ocular
	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, iritis, inflamación de cámara anterior, queratitis, queratitis puntiforme, fotofobia, secreción ocular, blefaritis, eritema del párpado, edema periorbital, prurito en el párpado, agudeza visual disminuida, visión borrosa, lagrimeo aumentado, conjuntivitis, ectropión, catarata, costra en margen de párpado, crecimiento de las pestañas
	Raras	iridociclitis, herpes simplex oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, edema conjuntival, halo visual, folículos conjuntivales, hipoestesia del ojo, triquiasis meibomitis, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, astenopía, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas
	No conocida	edema macular, surco palpebral hundido
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones
	Raras	frecuencia cardiaca irregular, frecuencia cardiaca disminuida
	No conocida	dolor torácico, bradicardia, taquicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Raras	presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada, hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	tos, congestión nasal, irritación de garganta
	Raras	disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, disfonía, rinitis alérgica, sequedad nasal
	No conocida	empeoramiento del asma, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Raras	úlcera péptica reactivada, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, boca seca
	No conocida	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	hiperpigmentación de la piel (periocular), cambio de color de la piel, textura anormal del pelo, hipertricosis
	Raras	dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eritema, erupción, cambios de color del pelo, madarosis
	No conocida	prurito, crecimiento anormal del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	dolor musculoesquelético, artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	astenia
Exploraciones complementarias	No conocida	antígeno prostático específico elevado

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Precauciones y Advertencias:

Cambio de color del ojo:
Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisáceo, marrón amarillenta o marrón verdoso; no obstante, también se ha observado en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

Cambios periorbitales y del párpado:
La utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en un 0,4% de los pacientes.
También se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.
Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.
No se tiene experiencia con TRAVOF® SP en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado o neovascular y sólo hay experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo. Por lo que, TRAVOF® SP puede utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa.

Pacientes afáquicos:
Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F_2 . Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVOF® SP en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores conocidos de riesgo de edema macular quístico.

Iritis/uveítis:
TRAVOF® SP se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis.

Contacto con la piel:
Se debe evitar el contacto de travoprost con la piel ya que se ha demostrado que este presenta absorción transdérmica.
Las prostaglandinas y análogos a las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una parte importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Lentes de contacto:
Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de TRAVOF® SP y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

Población pediátrica:
Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a <3 años (9 pacientes) son limitados. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.
En niños <3 años de edad que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej.

trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.
No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de TRAVOF® SP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/contracepción:
TRAVOF® SP no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas.
Embarazo:
TRAVOF® SP tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido.
TRAVOF® SP no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.
Lactancia:
Se desconoce si travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. No se recomienda la utilización de TRAVOF® SP en mujeres en periodo de lactancia.
Fertilidad:
No existen datos en relación a los efectos de TRAVOF® SP sobre la fertilidad humana.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis. Es muy poco probable que se produzca una sobredosificación en el sitio de aplicación, pero en el caso de ocurrir, el fármaco puede eliminarse del ojo(s) con agua tibia. En caso de sospecha de ingestión oral se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas llevando al paciente a un centro hospitalario.

TREX / TREX FORTE

Antibiótico

Bibliografia:

Ficha técnica del producto azitromicina 500 mg comprimidos recubiertos; azitromicina 250 mg polvo para suspensión oral; azitromicina 40 mg/ml polvo para suspensión oral, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fecha revisión: 13/12/23

Descripcion:

TREX y TREX Forte, contienen azitromicina, un antibiótico macrólido semisintético

Composición:

TREX COMPRIMIDOS
Cada comprimido recubierto de TREX contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 500 mg.
Excipientes c.s.: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

TREX® SUSPENSIÓN ORAL
TREX® Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 200 mg
Excipientes c.s.: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

TREX® FORTE SUSPENSION ORAL
TREX® FORTE Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 400 mg
Excipientes c.s.: a De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

TREX Comprimidos: Envase con 3 y 6 comprimidos recubiertos
TREX Suspensión oral: Envase de 15 y 30 mL
TREX Forte Suspensión oral: Envase de 20 y 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

Rango europeo de resistencia adquirida:

SENSIBLES

Aerobios gram positivos	
Streptococcus alfa hemolíticos (Grupo viridans)	
*Streptococcus pneumoniae**	1-57%
Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A) *	0-31%
Otros estreptococos	
Staphylococcus aureus meticilin-sensible*	
Aerobios gram negativos	
*Haemophilus influenzae**	≤ 1%
Haemophilus parainfluenzae	
Moraxella catarrhalis	0-2,5%
Legionella pneumophila	
*Neisseria gonorrhoeae**	
Haemophilus ducreyi	< 1%
Anaerobios	
Bacteroides fragilis y Bacteroides spp.	
Peptococcus spp.	
Peptostreptococcus spp.	
Fusobacterium necrophorum	
Otros microorganismos	
Chlamydia pneumoniae (TWAR)	< 1%

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

RESISTENTES

Aerobios gram positivos

Staphylococci meticilin-resistentes

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

Acinetobacter

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos microorganismos, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:
La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50S del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.
Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo Enterococcus faecalis y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.
Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo ß-lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de ß-lactamasas.
Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (tmax) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días. En voluntarios ancianos (>65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Distribución:
La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 µg/ml y un 7% a 2 µg/ml.
Los estudios de farmacocinética han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aun cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM90 de los patógenos habituales.
No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación:
Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitosno parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinéticas en situaciones clínicas especiales:
En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos. En pacientes con alteración renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC0-120 (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), Cmax (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CLr (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que la recuperación urinaria de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios preclínicos, en los que se alcanzaron concentraciones de fármaco 40 veces superiores a las que se alcanzarán en la práctica clínica, se ha visto que azitromicina produce fosfolipidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas apreciables. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de azitromicina en humanos.
Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Azitromicina está indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior y superior, tracto urinario, piel y tejidos blandos causados por microorganismos sensibles, demostrado por antibiograma.
Tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debido a *Chlamydia trachomatis*. También está indicada en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debidas a *Neisseria gonorrheae* no multirresistente.

Usos clínicos:
Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía. Exacerbación de enfermedad crónica obstructiva pulmonar debido a *H. Influenzae, M, Catarrahalis y S. Pneumoniae.*

Infección leve o moderada del tracto respiratorio superior incluyendo laringitis, faringitis, tonsilitis, sinusitis causadas por *S. Pyogenes.* Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario y de trasmisión sexual no complicadas (uretritis, endocervicistitis) causadas por *Clamydia trachomatis*. De igual forma está indicada en infecciones genitales provocadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente y *Ureaplasma urealyticum*.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica
Forma de administración: Vía oral

Dosis usual adultos:
En el tratamiento de las enfermedades sexuales producidas por microorganismos sensibles, la dosis recomendada es de 1 g como dosis oral única.
Para todas las otras indicaciones, la dosis recomendada es de 1,5 g (dosis total) administrados como 500 mg diario durante 3 días. Como una alternativa, la misma dosis total se puede administrar durante 5 días, administrando 500 mg el primer día y luego 250 mg diarios durante los días 2 a 5.

Dosis pediátrica usual (Niños mayores de 2 años):
Se administra como una dosis única al día. La dosis usual en niños es de 10 mg/Kg/día una vez al día por 3 días o como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada en 5 días utilizando 10 mg/Kg/día (sin sobrepasar los 500 mg), durante el primer día, seguido de 5 mg/Kg/día una vez al día durante los días 2 al 5 (sin

sobrepasar 250 mg diarios). Para el tratamiento de Faringoamigdalitis en niños se recomienda administrar 12 mg/Kg/día una vez al día por 5 dias (sin sobrepasar 500 mg diarios). En pacientes con daño hepático leve a moderado, es posible usar el mismo rango de dosis que en los pacientes con función hepática normal.

Forma de administración:
Vía oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a azitromicina, a otros antibióticos macrólidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición de los medicamentos.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de este antibiotico. La azitromicina no ha mostrado potencial mutagénico en las pruebas estándar de laboratorio (ensayo de linfoma de ratón, ensayo clastogénico en linfocitos humanos y ensayo clastogénico en la médula ósea de ratón).

Reacciones Adversas:

La mayoría de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante la experiencia post-comercialización de las formas orales de azitromicina, se han descrito, además de las ya mencionadas, las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve.
- Trastornos psiquiátricos: reacciones de agresividad, nerviosismo, agitación y ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia e hiperactividad. De forma excepcional, alteración del gusto.
- Trastornos del oído y del laberinto: alteraciones en la audición, incluyendo disminución de la misma, sordera y/o tinnitus.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Arritmias ventriculares incluyendo taquicardia, hipotensión. Raros: casos de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos/diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.
- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.
- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias.
- Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: vaginitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:
Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.
Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Advertencias sobre excipientes para Trex suspensión oral y Trex Forte suspensión oral:
Este medicamento contiene sacarosa.
Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus.

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

Nelfinavir:
La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de nelfinavir y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su Cmax. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No obstante, se aconseja controlar la posible aparición de efectos secundarios conocidos de azitromicina cuando se administre con nelfinavir.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:
En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico, por lo que se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Zidovudina Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina no afectaron los niveles plasmáticos ni la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo.
Terfenadina
En estudios de farmacocinética no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Rifabutina:
Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal de su asociación con azitromicina.

Teofilina:
En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacción farmacocinética entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Carbamazepina:
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo.

Metilprednisolona:
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Didanosina:
La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg de azitromicina y didanosina en 6 sujetos, no pareció afectar la farmacocinética de didanosina comparada con un placebo.

Efavirenz:
La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administre con efavirenz.

Fluconazol:
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administra con fluconazol.

Indinavir:
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días. No es necesario ajustar la dosis de azitromicina cuando se administre junto con indinavir.

Trimetoprim-Sulfametoxazol:
La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios. No es necesario ajustar la dosis.

Hidroxicloroquina o Cloroquina:
Datos observacionales han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Se debe llevar a cabo una consideración igualmente cuidadosa del equilibrio entre los beneficios y riesgos antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando cloroquina, debido a la posibilidad de un riesgo similar con la cloroquina.

Sobredosificación:

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultas a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

VALAX

Antihipertensivo

Descripcion:

VALAX contiene valsartan, un antihipertensivo antagonista no peptídico de angiotensina II.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Valax 80 mg contiene:
Valsartán 80 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Valax 160 mg contiene:
Valsartán 160 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Valax 320 mg contiene:
Valsartán 320 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Valsartán es un antagonista no peptídico, especifico, del receptor de la angiotensina II.

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca. En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, la administración de valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina.

Valsartán no inhibe la ECA y por tanto no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es por esto que es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con tos.

En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única de valsartán, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis, y la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la segunda y cuarta semana y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

MECANISMO DE ACCIÓN

Valsartán es un antagonista potente y específico de los receptores de angiotensina II, actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones de la angiotensina II (vasoconstricción, liberación de

aldosterona, reabsorción renal de sodio e hipertrofia vascular). Valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor de angiotensina AT1; valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
La biodisponibilidad oral es del 23 a 25%. Cuando valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva y los niveles plasmáticos máximos se reducen en aproximadamente un 45%, sin embargo, los niveles plasmáticos a las 8 horas después de la administración del medicamento son similares a los alcanzados con la misma dosis en ayunas.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de es del 95%. Tiene un volumen de distribución de 17 L/kg.

Metabolismo
Valsartán posee un mínimo metabolismo hepático, sólo se ha identificado un metabolito inactivo que circula en bajas concentraciones (menos del 10% del área bajo la curva de valsartán), el cual es 200 veces menos afín por el receptor AT1 que valsartán. Posee un tiempo de vida media de 6 a 9 horas.

Excreción
El clearance renal de valsartán (intravenoso) es de 0,6 l/hr. El 13% de una dosis oral se excreta en la orina, el 10% aparece sin cambios y el 1% como metabolito. Cerca del 85% de una dosis oral de valsartán es excretado por las heces (como droga inalterada + metabolitos), un 71% aparece inalterado y alrededor del 8% como metabolito. El clearance total de valsartán (intravenoso) es de 2,2 l/h.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:
En pacientes pediátricos hipertensos (n = 26, 1-16 años de edad) que recibieron dosis única de una suspensión de valsatán (0,9 a 2 mg/kg), el clearance (L/h/kg), de valsartán fue similar al descrito en adultos.

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

Género:
La farmacocinética de valsartán no difiere significativamente entre hombres y mujeres.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:
El tiempo promedio necesario para alcanzar la concentración máxima y el tiempo de vida media de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los tiempos observados en voluntarios sanos. Aparentemente la edad no afecta la depuración en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Insuficiencia renal:
No existe una correlación aparente entre la función renal (medida por el clearance de creatinina) y la exposición a valsartán en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. En consecuencia, el ajuste de dosis no es necesario en pacientes con disfunción renal moderada. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro grave. Valsartán no se elimina por hemodiálisis. En caso de enfermedad renal grave, valsartán debe administrarse con precaución

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

Indicaciones:

Hipertensión arterial
Indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia Cardiaca
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca estadios II-IV (clasificación de la New York Heart Association), en pacientes que reciben un tratamiento habitual, por ejemplo con diuréticos, digitálicos o betabloquadores. La presencia de la totalidad de estos tratamientos convencionales no es obligatoria.

Post Infarto de Miocardio
Valsartán está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un cuadro clínico estable y signos y síntomas o indicios radiológicos de insuficiencia del ventrículo izquierdo o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

Hipertensión
La dosis inicial recomendada de valsartán es de 80 mg o 160 mg una vez al día. Valsartán puede ser usado en un rango de dosis que va de 80 a 320 mg/día, administrado en una sola toma al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta sustancialmente dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y la reducción máxima de la presión se obtiene generalmente después de 4 semanas. Si se requiere un efecto antihipertensivo adicional, la dosis puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o bien es posible agregar un diurético. No se requiere ajuste de dosis inicial para pacientes de edad avanzada, o en pacientes con alteración renal o hepática leve a moderada.

Se debe tener precaución al establecer la dosis de Valsartán en pacientes con alteración hepática o renal severa.

Valsartán puede administrarse junto con otros agentes antihipertensivos, con o sin alimentos.

Insuficiencia Cardiaca
La dosis inicial recomendada de valsartán es de 40 mg dos veces al día. Esta dosis se debe aumentar a 80 mg y 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

Post-infarto al miocardio
El tratamiento con valsartán puede iniciarse 12 horas después de un infarto al miocardio. La dosis inicial recomendada de valsartán es de 20 mg dos veces al día. La dosis debe incrementarse en un plazo de 7 días a 40 mg dos veces al día, y pueden realizarse sucesivos incrementos hasta una dosis máxima de 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente. Si se produce hipotensión sintomática o disfunción renal, se debe considerar una reducción de la dosis.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a valsartán o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administro valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces, la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras la administración de valsartan han sido generalmente leves y transitorias y sólo en raras ocasiones han requerido la interrupción del tratamiento.

Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento con valsartán fueron cefalea, tos, hipotensión, aumento de la creatinina, prurito y mareos.

Las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán son infección viral, fatiga dolor abdominal, vértigo, hipotensión, diarrea, artralgia, dolor de espalda, hiperkalemia.

Cefalea, vértigo, infección respiratoria, tos, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema, y artralgia se han reportado como reacción adversa tras la administración de valsartán. Efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del 1% de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se produjeron tras la administración de valsartán se enumeran a continuación.
General: reacciones alérgicas, dolor de pecho, síncope y astenia
Cardiovascular: palpitaciones
Dermatológicas: prurito y erupciones cutáneas.
Digestivos: constipación, vómitos, sequedad bucal, dispepsia, flatulencia
Musculoesqueléticos: dorsalgia, calambres musculares, mialgias.
Neurológicos y psiquiátricos: anorexia, ansiedad, insomnio, parestesias y somnolencia
Respiratorio: disnea
Sentidos: vértigo
Urogenital-Renal: disfunción eréctil – deterioro de la función renal
Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización:
Hipersensibilidad: raramente se han comunicado casos de angioedema.
Digestivo: enzimas hepáticas elevadas e informes muy raros de hepatitis.
Renal: insuficiencia renal.
Pruebas de laboratorio clínico: hiperkalemia.
Dermatológicas: alopecia.
Sangre y del sistema linfático: existen reportes muy raros de trombocitopenia.
Vascular: vasculitis.
Musculo-esqueléticas: casos raros de rabdomiólisis.

Resultados de laboratorio:
Cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio rara vez se han asociado a la administración de valsartán.
Creatinina: se han reportado elevaciones de creatinina en pacientes tratados con valsartán; esta elevación puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca o en post-infarto miocárdico.
Hemoglobina y hematocrito: disminución del 20% en la hemoglobina y el hematocrito se ha observado en algunos pacientes tratados con valsartán.

Pruebas de función hepática: elevaciones ocasionales (más de 150%) de la bioquímica hepática se han producido en algunos pacientes tratados con valsartán.
Neutropenia: neutropenia se ha observado en pacientes tratados con valsartán
Potasio sérico: en pacientes hipertensos, aumentos de más del 20% en el potasio sérico se han observado; el aumento del potasio puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Nitrógeno ureico en sangre (BUN): en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, hubo aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico en sangre

Precauciones y Advertencias:

Morbilidad y mortalidad fetal neonatal
Valsartán puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe advertir sobre el potencial daño para el feto.

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando se usan durante el embarazo. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se asoció con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y/o de sal
La reducción excesiva de la presión arterial se ha reportado raramente en pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán. En pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática. Esta situación debe corregirse antes de administrar valsartán o bien iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca o pacientes post-infarto al miocardio. Este tipo de pacientes suelen experimentar cierta reducción en la presión arterial, sin embargo la interrupción del tratamiento debido a la hipotensión sintomática generalmente no es necesaria.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para el tratamiento pues generalmente se puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

Insuficiencia hepática
Como gran parte de la dosis de valsartán se elimina por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, mostraron una menor eliminación de valsartán (mayor área bajo la curva). Se recomienda precaución en la administración de valsartán en estos pacientes.

Insuficiencia renal
En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte.

La administración de IECA a pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han asociado con aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. En un ensayo de 4 días con valsartán en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, no se evidenció aumento significativo de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en la sangre. No se ha reportado ningún caso de aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico producto del uso a largo plazo de valsartán en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero un efecto similar al observado con los IECA podría producirse.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y potasio sérico. Estos efectos son generalmente leves y transitorios, y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En estos casos se puede requerir una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o valsartán.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Los estudios de reproducción en animales demostraron efectos adversos en el feto pero no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo que se deberá evaluar los eventuales beneficios y riesgos al feto antes de administrar valsartán.

No administrar Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Lactancia: No se sabe si valsartán es excretado en la leche humana. Sin embargo, se sabe que valsartán es excretado en la leche de ratas. Debido a los potenciales efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento

Interacciones:

Litio
Se han descrito aumentos reversibles en la concentración sérica de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de algún inhibidor de la ECA. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda su concomitancia. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros agentes antihipertensivos
La administración de valsartán puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)
Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX- 2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los ARAII cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de valsartán y un AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

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

Rifampicina
Valsartán es un sustrato del transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante con un inhibidor del transportador OATP1B1, como rifampicina, puede aumentar los niveles sistémicos de valsartán. Se debe tener precaución si valsartán se administra con rifampicina, pues puede aumentar la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal) tras la administración concomitante.

Ritonavir
Valsartán es un sustrato del transportador hepático MRP2. La administración concomitante con un inhibidor del transportador MRP2, como ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de valsartán. Tenga cuidado si valsartán se administra junto con ritonavir. Se puede producir un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal).

Sobredosificación:

Existen datos limitados relacionados a la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia, aunque también podría aparecer bradicardia por estimulación vagal. Depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock han sido reportados como manifestaciones de la sobredosis con valsartán.

El tratamiento es de soporte. Valsartán no se elimina del plasma mediante hemodiálisis

Almacenaje:

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

VALAXAM

Antihipertensivo

Bibliografia:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. valsartán-amlodipino
2. Monografía asociación valsartán-amlodipino, FDA, 30 de marzo de 2010.
3. Resumen de las características del producto, valsartán- amlodipino, EMEA, EPARs, anexo III

Descripcion:

VALAXAM contiene valsartan y amlodipino, un antihipertensivo antagonista de angiotensina II y bloqueador de los canales de calcio

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartán 80 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartán 320 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartán 320 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Valsartán/Amlodipino combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

Amlodipino/Valsartán:
La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.

Ensayos clínicos controlados con placebo:
Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron Valsartán/Amlodipino una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron adultos con hipertensión esencial sin complicaciones de leve a moderada (presión arterial diastólica media en sedestación ≥95 y <110 mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardiaca, diabetes tipo I o diabetes tipo II pobremente controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el último año – fueron excluidos.

Ensayos clínicos controlados con fármaco activo en pacientes que eran no respondedores a la monoterapia:
Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg y el 62% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg, en comparación con el 53% de los pacientes que continuaron con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino 10 mg y 5 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con valsartán 160 mg.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg, el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg en comparación con el 67% de los pacientes que continuaron con amlodipino 10 mg. La adición de valsartán 160 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con amlodipino 10 mg.

Valsartán/Amlodipino también se estudió en un ensayo controlado con activo de 130 pacientes hipertensos con presión diastólica media en sedestación ≥110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Valsartán/Amlodipino de 5 mg/160 mg titulado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en sedestación en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado a 20 mg/12,5 mg.

En dos ensayos de seguimiento a largo plazo el efecto de Valsartán/Amlodipino se mantuvo durante más de un año. La retirada brusca de Valsartán/Amlodipino no se ha asociado con una elevación rápida de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal (≥30 kg/m2, <30 kg/m2) no influyeron en la respuesta a Valsartán/Amlodipino.

No se ha estudiado Valsartán/Amlodipino en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. Se ha estudiado valsartán en pacientes con post infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria

documentada angiográficamente.

Amlodipino:
El componente amlodipino de Valsartán/Amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Uso en pacientes con hipertensión:
Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular ateroscleros documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) p=0,65. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartán:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de la acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT2 sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($p < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05\%$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardiaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas:
Linealidad:
Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/Valsartán:
Después de la administración oral de Valsartán/Amlodipino, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de

valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de Valsartán/Amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

Amlodipino:
Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.
Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.
Biotransformación: Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.
Eliminación: La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.
Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.
Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.
Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Poblaciones especiales
Población pediátrica (menores de 18 años)
No se dispone de datos farmacocinéticas en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

Insuficiencia renal:
La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida

mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Amlodipino/Valsartán:
Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:
Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica
instersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

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

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.
Valaxam® está indicado en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

Posología y Administración:

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

Valaxam® 80 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.
Valaxam® 160 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.
Valaxam® 160 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con Valaxam® 5 mg/160 mg.
Valaxam® 320 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.
Valaxam® 320 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.

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

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

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

Insuficiencia hepática:
Valaxam® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.
Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

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

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Valaxam® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2)
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Carcinogenesis:

Valsartán
No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administró valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Amlodipino
En estudios en ratones y ratas tratados con amlodipino; durante un máximo de dos años, con dosis equivalentes a 1 y 2.5 veces respectivamente, los niveles plasmáticos que producen las dosis diarias de de amlodipino no mostraron evidencia de efectos cancerígenos. Los estudios de mutagenicidad realizados con amlodipino no revelaron efectos adversos en el gen o en los cromosomas. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos de 64 días y las hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis

que equivalen aproximadamente a 10 veces la dosis máxima recomendada.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas.
Resumen del perfil de seguridad.
La seguridad de Valsartán/Amlodipino se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.
–- Trastornos de la sangre y el sistema linfático:
Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, a veces con púrpura.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Hemoglobina y hematocrito disminuido, Neutropenia, Trombocitopenia, a veces con púrpura.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Hipersensibilidad.
Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.
–- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, Hiponatremia.
Amlodipino: Muy raras: Hiperglucemia.
- Trastornos psiquiátricos:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Ansiedad.
Amlodipino: Poco frecuentes: Depresión, Insomnio/ trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo. Raras: confusión.
- Trastornos del sistema nervioso:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Dolor de cabeza. Poco frecuentes: coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, somnolencia.
Amlodipino: Frecuentes: mareo, dolor de cabeza, somnolencia. Poco frecuentes: Disgeusia, parestesia, síncope, temblor, hipoestesia. Frecuencia no conocida: Síndrome extrapiramidal. Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica, neuropatía.
- Trastornos oculares:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Deterioro visual. Raras: Alteración visual.
Amlodipino: Poco frecuentes: Alteración visual, Deterioro visual.
- Trastornos del oído y del laberinto:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo Raras: Tinnitus.
Amlodipino: Poco frecuentes: Tinnitus.
Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo.
- Trastornos cardiacos:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Palpitaciones, Taquicardia. Raras: Síncope.
Amlodipino: Frecuentes: Palpitaciones. Muy raras: Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular), infarto de miocardio.
- Trastornos vasculares:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Hipotensión ortostática. Raras: Hipotensión.
Amlodipino: Frecuentes: Rubor. Poco frecuentes: Hipotensión. Muy raras: Vasculitis.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Vasculitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Tos, Dolor faringolaríngeo.

Amlodipino: Poco frecuentes: Disnea, Rinitis. Muy raras: Tos.
Valsartán: Poco frecuentes: Tos.
- Trastornos gastrointestinales:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Náuseas.
Amlodipino: Frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas. Poco frecuentes: Alteración de los hábitos intestinales, Diarrea, Boca seca, dispepsia, vómitos. Muy raras: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.
Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.
- Trastornos hepatobiliares:
Amlodipino: Muy raras: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada*, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Eritema, erupción. Raras: Exantema, hiperhidrosis, prurito.
Amlodipino: Poco frecuentes: Alopecia, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Muy raras: angioedema, eritema multiforme, urticaria y otras formas de erupción, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones. Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.
Amlodipino: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Mialgia.
- Trastornos renales y urinarios:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Polaquiuria, poliuria.
Amlodipino: Poco frecuentes: Trastorno de micción, nicturia, polaquiuria.
Valsartán: Frecuencia no conocida: creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Amlodipino/Valsartán: Raras: disfunción eréctil.
Amlodipino: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.
Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, edema. Poco frecuentes: Astenia, molestia, malestar general, dolor en el pecho no cardiaco, dolor.
Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.
- Exploraciones complementarias:
Amlodipino: Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sanguíneo.

*En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Información adicional sobre la combinación:
Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4

10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales:
Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Valsartán/Amlodipino, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

Amlodipino:
Frecuentes: Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.
Poco frecuentes: Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.
Raras: Confusión.
Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertonía, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET).
* en su mayoría coincidiendo con colestasis
Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán:
Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

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

Precauciones y Advertencias:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Valaxam®. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de Valaxam® se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.
Si se presenta hipotensión con Valaxam®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es

necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Hiperpotasemia:
El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal:
Valaxam® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal:
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Valaxam® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática:
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la posología de Valaxam® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m2). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

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

Insuficiencia cardiaca/post-infarto de miocardio:
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Estenosis valvular aórtica y mitral:

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. No se ha estudiado Valaxam® en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Los pacientes tratados con Valaxam® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.
Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Amlodipino
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia:
Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Valaxam® durante este periodo.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Valsartán/Amlodipino.

Valsartán:
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino:
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Interacciones:

Interacciones frecuentes con la combinación:
No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Valaxam® y otros medicamentos.

A tener en cuenta en el uso concomitante:
Otros agentes antihipertensivos:
Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

Interacciones ligadas a amlodipino:
No se recomienda el uso concomitante Pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución en el uso concomitante:

Inhibidores CYP3A4:
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum):
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

Simvastatina:
La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Dantroleno (perfusión):
En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en

pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

A tener en cuenta en el uso concomitante:
Otros
En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Interacciones ligadas a valsartán: No se recomienda el uso concomitante;
Litio:
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Valsartán/Amlodipino.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:
Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante:
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos:
Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir):
Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

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

Otros:
No se han hallado interacciones clinicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Sobredosificación:

Síntomas:
No hay experiencia de sobredosis con Valsartán/Amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico.
La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Valsartán/Amlodipino exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

Almacenaje:

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

VALAXAM D

Antihipertensivo / Diurético

Bibliografia:

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

Descripcion:

VALAXAM D es una asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un diurético.

Composición:

VALAXAM D 160 /5 /12,5 cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes:c.s.

VALAXAM D 160 /10 /12,5 cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes: c.s.

VALAXAM D 320 /10 /25 cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 320 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción:
VALAXAM D® combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Amlodipino:
Mecanismo de acción:
El componente amlodipino de VALAXAM D® inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos:
Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.
Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.
Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.
En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.
Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.
Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.
Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán
Mecanismo de acción:
Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.
Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

Hidroclorotiazida
Mecanismo de acción:
El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Cáncer de piel no-melanoma:
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de

la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida (≥50.000 mg acumulados) se asoció a una odds ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).
Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.
ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.
En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Linealidad:
Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
Tras la administración oral de VALAXAM D® en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida a partir de VALAXAM D® es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

Amlodipino
Absorción:
Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponiblidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución:
El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:
Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación:
La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de

amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción:
Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Distribución:
El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:
Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación:
Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida
Absorción:
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmax de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.
El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

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

Biotransformación:
Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

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

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos (menores de 18 años):
No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.

El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.
La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.
Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal:
La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.
Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.
En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:
En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas del periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron

tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán
Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.
En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).
En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).
En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

Posología y Administración:

La dosis recomendada de VALAXAM D® es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar VAXALAM D®, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D® ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.
La dosis máxima recomendada de valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal:
Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30ml/min).

Insuficiencia hepática:
Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencias hepáticas graves y en pacientes con trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D® no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos con insuficiencia hepática se les cambie a VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria:
Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D®, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación (valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente).

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.
Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada sea recetado VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Población pediátrica:
No existe un uso relevante de VALAXAM D® para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

Forma de administración:
Vía oral.
VALAXAM D® puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m2), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- El uso concomitante de VALAXAM D® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a amlodipino/valsartán/HCT y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.
Muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistema de MedDRA	Reacciones adversas	Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida	Amlodipino	Valsartán	Hidroclorotiazid
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel-no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea	-	-	-	Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	-	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica	-	-	-	Muy raras
	Leucopenia	-	Muy raras	-	Muy raras
	Neutropenia	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras
	Anemia aplásica	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	-	-	Raras
	Hiperglucemia	-	Muy raras	-	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica	-	-	-	
	Hipopotasemia	Frecuentes	-	-	Muy Frecuentes
	Hipomagnesemia	-	-	-	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	-	-	-	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Cambios del estado de ánimo	-	Poco frecuentes	-	-

	Confusión	-	Raras		
	Coordinación anormal	Poco frecuentes	-	-	-
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	-	-	-
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Síndrome extrapiramidal	-	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Hipertonía	-	Muy raras	-	-
	Letargia	Poco Frecuentes	-	-	-
	Parestesia	Poco frecuentes	Muy raras	-	-
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras	-	-
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	-	-
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Temblor	-	Poco frecuentes	-	-
	Hipoestesia	-	Poco frecuentes	-	-
	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	-	Poco frecuentes	-	-
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Derrame coroideo	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	-	Poco frecuentes	-	-
	Vértigo	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes	-
	Palpitaciones	-	-	-	-
	Taquicardia	Poco frecuentes	-	-	-
Trastornos cardiacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	-	Muy raras	-	Raras
	Infarto de miocardio	-	Muy raras	-	-
	Rubor	-	Frecuentes	-	-
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
		Poco frecuentes	-	-	-

	Flebitis, tromboflebitis				
	Vasculitis	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	
	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	-
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	-	-	-	Muy raras
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis	-	-	-	Muy raras
	Rinitis	-	Poco frecuentes	-	-
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	-	-	-
	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco frecuentes	-	-	-
	Alteración de los hábitos intestinales	-	Poco frecuentes	-	-
	Estreñimiento	-	-	-	Raras
Trastornos gastrointestinales	Disminución del apetito	-	-	-	Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Boca seca	Poco freucnetes	Poco frecuentes	-	-
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Gastritis	-	Muy raras	-	-
	Hiperplasia gingival	-	Muy raras	-	-
	Nauseas	Poco frecuentes	Frecuentes	-	Frecuentes
	Pancreatitis	-	Muy raras	-	Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	-	Muy raras**	Frecuencia no conocida	-
	Hepatitis	-	Muy raras	-	-
	Colestasis intrahepática, ictericia	-	Muy raras	-	Raras
Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia	-	Poco frecuentes	-	-

subcutáneo	Angioedema	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	-
	Dermatitis bullosa	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	-	-	-	Muy raras
	Eritema multiforme	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida
	Exantema	-	Poco frecuentes	-	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Muy raras	-	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Erupción	-	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuentes	-	-
	Urticaria y otras formas de erupción	-	Muy raras	-	Frecuentes
	Vasculitis necrotizantes y necrólisis epidérmica tóxica	-	Frecuencia no conocida	-	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras	-	-
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	-	Poco frecuentes	-	-
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-	-
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	-	-	-
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-

	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	-	-	-
	Hinchazón de tobillo	-	Frecuentes	-	-
	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la micción	-	Poco frecuentes	-	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-	-
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Disfunción renal	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes	-	-	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	-	-	Frecuencia no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes
	Ginecomastia	-	Poco frecuentes	-	-
	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes	-	-	-
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Dolor en el pecho no cardiaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	-	-
	Dolor	-	Poco frecuentes	-	-
	Fiebre	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Aumento de los lípidos	-	-	-	Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
Exploraciones complementarias	Glucosuria	-	-	-	Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del potasio sanguíneo	-	-	Frecuencia no conocida	-

Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Pérdida de peso	-	Poco frecuentes	-	-

** En su mayoría coincidiendo con colestasis

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con VALAXAM D®. VALAXAM D® solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volúmenes preexistentes. Si se presenta una hipotensión excesiva con VALAXAM D®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos:
Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico.
Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

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

Hidroclorotiazida:
El tratamiento con VALAXAM D® solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo, nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis: hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con VALAXAM D® se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.
Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Insuficiencia renal:
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando VALAXAM D® se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.
No es necesario ajustar la dosis de VALAXAM D® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/1,73 m2).

Estenosis de la arteria renal:
VALAXAM D® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal:
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de VALAXAM D® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática:
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que VALAXAM D® no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

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

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio:
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.
En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.
Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral:
Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe

interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de VALAXAM D® no está recomendado en esta población.

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

Otras alteraciones metabólicas:
Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.
Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado:
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.
El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de

la ECA, ARAII o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar VALAXAM D® y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Los pacientes tratados con VALAXAM D® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.
Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe VALAXAM D® presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Amlodipino:
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.
La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidadhumana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Hidroclorotiazida:
Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
No hay experiencia sobre el uso de VALAXAM D® en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de VALAXAM D® durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

Lactancia:
Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de VALAXAM D® durante la lactancia. Si VALAXAM D® se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No hay información clínica sobre fertilidad con VALAXAM D®

Valsartán:
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino:
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con VALAXAM D®. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.
Sin embargo, es importante tener en consideración que VALAXAM D® puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de VALAXAM D®	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Valsartán y Hidroclorotiazida	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán o tiazidas.

		Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con VALAXAM D. Por ello,durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipino	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.
	Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan])	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán y Hidroclorotiazida	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultánemente. Además el uso concomitante de AINEs y VALAXAM D® puede llevar a un

	ciclooxigenasa 2 (COX- 2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.
	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	Amantadina	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
	- Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)	- Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.
	- Metformina	- Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.
	Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
	Agentes citotóxicos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
	Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardiacas causadas por digitálicos.
	Contrastes yodados	

	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
Resinas de intercambio iónico	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio	El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes.	Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
Metildopa	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.
Otros medicamentos antihipertensivos	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
Vitamina D y sales de calcio	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

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

Sobredosificación:

El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.
En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluidas la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:
La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de VALAXAM D® exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina.
Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Amlodipino:
Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino.
Es poco probable que amlodipino se elimine mediante hemodiálisis.

Valsartán:
Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida:
La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardiaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

Almacenaje:

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

XOLOF-D

Antibiótico oftálmico / Corticoide

Descripcion:

XOLOF-D es una asociación de tobramicina con dexametasona, útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Composición:

Cada 100 ml suspensión oftálmica estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g
Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

XOLOF-D Suspensión oftálmica: Envase gotario con 5 ml
XOLOF-D Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

La asociación de tobramicina con dexametasona en forma de suspensión y ungüento oftálmico, es útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Tobramicina es un antibiótico que actúa como bactericida selectivo, que se une de modo irreversible a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis proteica.

Dexametasona es un potente glucocorticoide, que puede ser usado en bajas concentraciones, con la seguridad de que la absorción es mínima y por lo tanto no tiene efectos sistémicos. La aplicación ocular de este corticoide produce una acción antiprurítica y antiinflamatoria selectiva, de gran utilidad en el control de la irritación y de los síntomas de la conjuntivitis. Dexametasona penetra con facilidad en las membranas mucosas después de su aplicación tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, que respondan a corticoides, asociada a una infección ocular bacteriana o riesgo de la misma.
Indicado para estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo

ocular, en uveitis anterior crónica y lesión de la córnea por quemaduras químicas, radiación, térmicas o penetración de cuerpos extraños.

Posología y Administración:

Administración ocular.
Instilar 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 4 - 6 horas.
Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis se puede aumentar de 1 a 2 gotas cada 2 hora, y a medida que disminuyen los síntomas la frecuencia de administración debe ir disminuyendo.

El tratamiento no puede ser descontinuado prematuramente.

Como alternativa, aplicar 1 cm de ungüento 3 a 4 veces al día.

Se recomienda el uso de ungüento durante la noche, en conjunto con la suspensión en el día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en hipersensibilidad conocida a los principios activos.

No se debe administrar a pacientes portadores de queratitis epitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y otras enfermedades virales o micóticas de la córnea y conjuntiva, o infecciones por mycobacterias u hongos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas en el uso tópico oftálmico son poco frecuentes y de baja intensidad, y son atribuibles a los principios activos por separado o a la asociación de ambos.

Las reacciones más frecuentes: hipersensibilidad ocular, elevación de la presión intraocular con posible desarrollo de glaucoma y posible daño del nervio óptico, infección secundaria. Estas reacciones ocurren en menos del 3% de los paciente tratados con esta asociación.

Precauciones y Advertencias:

Aunque la asociación presenta un bajo índice de toxicidad, en algunos pacientes se puede producir irritación o sensibilización y en algunos casos sobrecrecimiento de bacterias no susceptibles y hongos.

El uso prolongado puede producir aumento de la presión intraocular. Los corticoides tópicos usados en combinación con un antibiótico pueden enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Precaución en pacientes con glaucoma y en aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera. Precaución en embarazo y lactancia.

Interacciones:

Si se administra tobramicina tópica ocular junto con aminoglicósidos sistémicos, se debe controlar la concentración total en el suero. Se debe tener precaución junto con fármacos antigalucomatosos (betaxolol, timolol, pilocarpina) y con anticolinérgicos (atropina). Al igual que con otros productos oftálmicos, se recomienda no administrar en conjunto con otros medicamentos por la misma vía.

Sobredosificación:

La aplicación de altas dosis puede producir keratitis, eritema, aumento del lagrimeo y edema.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 25°C, protegido de la luz.

ZIVAL

Antihistamínico

Descripcion:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

ZIVAL Comprimidos: envase de 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 mL) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

Distribución:

Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

Metabolismo:
Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

Excreción:
Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 mL/min/kg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de Cmáx y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

Pacientes geriátricos
Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

Género
Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres (7,08 ± 1,72 h) que en hombres (8,62 ± 1,84 h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres (0,67 ± 0,16 mL/min/kg) es comparable al de los hombres (0,59 ± 0,12 mL/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

Raza
El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observaron diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

Deterioro de la función renal:
El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con

insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:
La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (1 comprimido) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática
En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-29 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producírseles reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis
Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad
En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

Reacciones Adversas:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores
Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la descontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N°1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad
La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Alteraciones de las pruebas de laboratorio
Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente.

Experiencia post-comercialización
Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, edema angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, alteraciones visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgias.

Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocetirizina.

El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

Deterioro renal
Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

Insuficiencia hepática
Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Información para pacientes
Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda

Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina:
Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reporto una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir
La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad).

Tratamiento general de la sobredosis:
No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

Almacenaje:

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